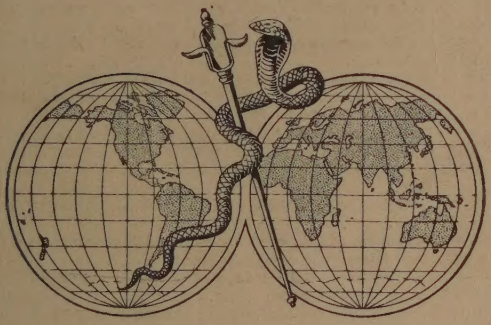
49 1956 N° 5 (Septembre-Octobre)

MONWEALTH INST.
MOLOGY LIBRARY
- 4 MAR 19
AL Eu.59
IRATE

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : **R. DESCHIENS** ET **M. RIOU**



SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET C^ie^, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

1957 (see last page)

Publication périodique bimestrielle

Les Bulletins de la Société de Pathologie exotique paraissent 6 fois par an ; ils sont numérotés de 1 à 6.

PRIX DE L'ABONNEMENT POUR 1956 : France, Colonies, 3.000 fr. : Etranger, 9 $ 5

SOMMAIRE DU NUMÉRO 5

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE 775
NÉCROLOGIE 780
COMMUNICATIONS 780

Cauvin, Tasque (P.) et Languillon. — Endocardite infectieuse subaiguë primitive et rickettsioses. Guérison rapide par la Rovamycine 780

Merklen (F. P.) et Riou (M. V.). — Survenue d'un pneumothorax tuberculeux dans une lèpre lépromateuse au début du traitement cortisonique d'une réaction lépreuse. 780

Nicolle (P.), Chambon (L.), Nguyen Van Ai et Brault (J.). — Sur un nouveau lysotype Vi du bacille typhique, le type 37, trouvé à Saigon 790

Capponi (M.), Sureau (P.) et Le Minor (L.). — Contribution à l'étude des Salmonelles du Centre-Vietnam 790

Deom (J.) et Vercruysse (J.). — La vaccination contre la typhose aviaire au moyen d'un vaccin tué n'interfère pas avec le dépistage sérologique de la pullorose 800

Dodin (A.) et Brygoo (E. R.). — *Pirhemocyton chamæleonis* n. sp., parasite des hématies de *Chamæleo lateralis* observé à Madagascar. 800

Floch (H.) et Boulan (S.). — Observations sur la maladie de Chagas 810

Azevedo (J. Fraga de) et Medeiros (L. de). — Contribution à l'étude comparative de *Biomphalaria adowensis* et de *B. pfeifferi* par l'anatomie des organes génitaux 810

Maillot (L.). — Présence de *Glossina medicorum* Austen 1911, au Gabon 820

Grenier (P.) et Rageau (J.). — Rongeurs et puces en Nouvelle-Calédonie. 820

Sebie (Ch.), Ovazza (M.) et Gutfreund (R.). — Microélectrophorèse de l'hémolymphe du pou (*Pediculus humanus*) 830

Grenier (P.) et Faure (P. R.). — Description d'une simulie nouvelle du Maroc : *Simulium gaudi* n. sp. (*Diptera, Simuliidæ*) 830

Sevenet (L.). — Le piment rouge, élément thérapeutique trop oublié, contre l'anorexie, la congestion du foie et les troubles vasculaires (hémorroïdes, varices) 840

Martin (P.) et Mathieu (C.). — Premiers résultats de la sérothérapie spécifique des envenimations par *Ancistrodon rhodostoma* au Sud-Vietnam 840

Gail (R.) et Rageau (J.). — Premières observations sur un poisson venimeux de la Nouvelle-Calédonie : la Synancée 840

MÉMOIRES 850

Floch (H.), Dehez (F.) et Mailloux (M.). — Une seule administration hebdomadaire par la voie buccale d'un mélange sulfone mère-sulfone dipropylée est possible en thérapeutique antilépreuse (*Discussion* : Mme Tréfouel) 870

Floch (H.) et Mailloux (M.). — Sur les réactions lépreuses et leur pronostic 860

Leclerc (H.) et Sureau (P.). — Recherche des bactériophages anti-bacille de Whitmore dans les eaux stagnantes à Hanoï. 870

Netter (R.), Goueffon (Y.) et Triau (R.). — Enquête sérologique sur l'encéphalite japonaise B au Vietnam 880

Charmot (G.). — Les troubles des constantes biologiques au cours de l'amibiase hépatique aiguë. . 890

Collomb (H.), Galliais (P.) et Planques (L.). — La trypanosomiase chez l'Africain transplanté. . . 900

Azevedo (J. Fraga de), Gomez (F. Carvao), Baptista (A. Manuel) et Magalhaes (E. Mendes de). — Etude du métabolisme chez les mollusques d'eau douce. 910

Klein (J. M.). — Etude morphologique de l'hypopygium mâle de *Culex* (*Neoculex*) *rima* Theobald 1901 (Diptères : culicidés) 920

Leffou (G.) et Michard (V.). — Contribution à l'étude de l'action des antihistaminiques dans le traitement des envenimations par morsures de serpents 930

Reiss-Gutfreund (R. J.). — Un nouveau réservoir de virus pour *Rickettsia prowazeki* : les animaux domestiques et leurs tiques. 940

RAPPORT DE LA DEUXIÈME CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LA LUTTE CONTRE LE PIAN. 1020

Quarante-neuvième année 1956 N° 5

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 14 NOVEMBRE 1956

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE

SÉANCE DU 14 NOVEMBRE 1956

PRÉSIDENCE DE M. G. GIRARD.

CAUVIN, TASQUE (P.) et LANGUILLON. Endocardite infectieuse subaiguë, primitive et rickettsioses. Guérison rapide par la Rovamycine. — CHARMOT (G.). Les troubles des constantes biologiques au cours de l'amibiase hépatique aiguë. — COLLOMB (H.), GALLAIS (P.) et PLANQUES (L.). La trypanosomiase chez l'Africain transplanté. — DEOM (J.) et VERCRUYSSE (J.). La vaccination contre la typhose aviaire au moyen d'un vaccin tué n'interfère pas avec le dépistage sérologique de la pullorose. — FLOCH (H.), DEHEZ (F.) et MAILLOUX (M.). Une seule administration hebdomadaire, par la voie buccale, d'un mélange sulfone mère-sulfone dipropylée est possible en thérapeutique antilépreuse. — FLOCH (H.) et BOULAN (S.). Observations sur la maladie de Chagas. — FLOCH (H.) et MAILLOUX (M.). Sur les réactions lépreuses et leur pronostic. — GAIL (R.) et RAGEAU (J.). Premières observations sur un poisson marin de la Nouvelle-Calédonie : la Synancée. — GRENIER (P.) et FAURE (P. R.). Description d'une simulie nouvelle du Maroc : *S. gaudi n. sp. (Diptera, Simuliidæ)*. — GRENIER (P.) et RAGEAU (J.). Rongeurs et puces en Nouvelle-Calédonie. — KLEIN (J. M.). Etude morphologique de l'hypopygium mâle

de *Culex (Neoculex) rima* Theob. — Leclerc (H.) et Sureau (P.). Recherche des bactériophages anti-bacille de Whitmore dans les eaux stagnantes à Hanoï. — Lefrou (G.) et Michard (V.). Contribution à l'étude de l'action des antihistaminiques dans le traitement des envenimations par morsures de serpents. — Maillot (L.). Présence de *G. medicorum* Austen 1911 au Gabon. — Martin (P.) et Mathieu (C.). Premiers résultats de la sérothérapie spécifique des envenimations par *Ancistrodon rhodostoma* Boie au Sud-Vietnam. — Merklen (F. P.) et Riou (M. V.). Survenue d'un pneumo thorax tuberculeux dans une lèpre lépromateuse au début du traitement cortisonique d'une réaction lépromateuse. — Netter (R.), Goueffon (Y.) et Triau (R.). Enquête sérologique sur l'encéphalite japonaise B au Vietnam. — Nicolle (P.), Chambon (L.), Van Ai (N.) et Brault (J.). Un nouveau lysotype Vi de *Salmonella typhi* (type 37) identifié au Vietnam du sud. — Sérié (Ch.), Ovazza (M.) et Gutfreünd (R.). Microélectrophorèse de l'hémolymphe du pou *(Pediculus humanus)*. — Stevenel (A.). Le piment rouge, élément thérapeutique trop oublié, contre l'anorexie, la congestion du foie et les troubles vasculaires (hémorroïdes, varices). — Thooris (G. C.), Heuls (J.), Kessel (J. F.), L'Hoiry et Ben Bambridge. Etude sur les méthodes de diagnostic et de traitement de la filariose à *W. bancrofti* en Océanie française.

NÉCROLOGIE (*)

Jérôme RODHAIN

Une nouvelle particulièrement sombre est venue nous atteindre le mois dernier : celle de la mort du professeur J. Rodhain, Membre d'honneur.

Avec lui disparaît un magnifique pionnier de la Science médicale et de la colonisation au Congo belge, un infatigable chercheur dans les domaines les plus divers intéressant la Pathologie exotique, un esprit remarquablement éclairé dans toutes les questions qui s'y rapportent ; disons aussi un grand ami de la France et des savants français.

Né à Herselt dans la Campine Anversoise en 1876, J. Rodhain

(*) Séance du 14 novembre 1956.

avait pris son Doctorat en Médecine à l'Université de Louvain en 1899. Après d'excellentes études médicales complétées par une initiation sérieuse à la recherche bactériologique expérimentale dans le laboratoire du professeur J. Denys dont il fut le premier assistant, il oriente résolument ses vues, en 1903, vers les vastes perspectives médicales et scientifiques du Congo belge. Ces terres lointaines sont loin d'exercer, à l'époque, une attraction particulière sur les médecins européens, mais il y a chez Rodhain, étroitement associée à la formation médicale, la curiosité passionnée d'un naturaliste et ce sont ces deux tendances qui désormais vont inspirer ses efforts et orienter sa carrière.

Après un premier séjour dans l'Oubangui où il s'initie notamment à l'étude des trypanosomes et des affections trypanosomiennes, il est adjoint, en 1907, à son excellent ami et compagnon de travail, le docteur Broden qui, depuis 1900, dirige seul le laboratoire de recherches, le premier de l'Afrique Centrale, créé en 1899 à Léopoldville. Ayant à sa disposition les ressources médicales de l'hôpital de cette ville et un village de ségrégation qu'il s'est empressé de fonder pour soigner les trypanosomés, Rodhain va pouvoir, durant une belle suite d'années, unir ses efforts à ceux de Broden dans ce but. De cette collaboration scientifique précieuse résultera tout d'abord la mise au point parfaitement exacte et définitive de la valeur de la réaction méningée dans la Maladie du Sommeil, au point de vue diagnostique et pronostique. A la suite de la remarquable étude des deux chercheurs, dès 1910 la ponction lombaire deviendra de pratique routinière au Congo belge dans le traitement de la Maladie.

Une autre importante découverte va suivre ; ce sera celle de l'administration intraveineuse de l'émétique dans la thérapeutique de la trypanosomiase. Elle sera le point de départ de la chimiothérapie antimoniale moderne et ouvrira aussi d'emblée des voies nouvelles. C'est ainsi que l'étude comparée de l'action de l'atoxyl et de l'émétique sur deux trypanosomes pathogènes : *Tr. cazalboui* et *Tr. congolense* va permettre, entre autres, de différencier les deux espèces ; tandis que le dernier se montre insensible à l'atoxyl, il est moins sensible que le premier à l'action de l'émétique.

En 1910, J. Rodhain est chargé de diriger l'importante mission scientifique du Katanga qui compte trois autres collaborations scientifiques : les docteurs Van den Branden, Pons et l'entomologiste J. Bequaert. L'objectif principal de cette mission sera de déterminer le rôle de *Glossina morsitans* dans la transmission de *Tr. gambiense*. Mais elle apportera de nombreuses précisions sur la répartition des Glossines et des Trypanosomes, sur les flagellés d'Insectes, ainsi que sur la transmission trypanosomienne en général. C'est là, entre autres, que J. Rodhain mit au point l'ingénieux dispositif

qu'il imagina pour pouvoir étudier dans le détail les repas sanguins des Glossines et la transmission par les mouches, des trypanosomes qu'elles convoient. Son appareil très simple est constitué par un cylindre de verre rempli de sang citraté et fermé par une peau de souris ou une simple membrane animale à travers laquelle s'enfonce la trompe des mouches. Cette technique originale d'alimentation artificielle imaginée par Rodhain pour l'étude des particularités hémophages des tsé-tsés, a, depuis, été adaptée à l'étude de nombreux types d'insectes suceurs de sang : Phlébotomes, Moustiques, Punaises et Réduvidés hématophages, etc.

En même temps, J. Rodhain, grand chasseur, s'attache étroitement à l'étude parasitologique de la grande faune sauvage. Le domaine des mouches à larves parasites et des agents des myiases, va constituer pour lui un inépuisable champ d'investigations. Tour à tour, les Œstridés et Diptères parasites des grandes Antilopes, des Eléphants, des Rhinocéros, des Hippopotames, des Phacochères, vont être passés en revue. Je tiens à rappeler ici que nos collections de l'Institut Pasteur ont reçu en don une partie de ces précieux documents, en remerciement pour l'aide qui lui fut apportée pour leur mise en œuvre. Il y a là, en effet, un remarquable ensemble parasitaire auquel Rodhain a consacré avec J. Bequaert nombre de publications qui demeurent fondamentales. Il convient d'y joindre l'étude de différentes autres formes de Muscidés parasites, comme les Passeromyies dont les larves suceuses de sang vivent dans les nids des Passereaux et les agents des myiases furonculeuses humaines d'Afrique dont une espèce nouvelle propre à l'Afrique Centrale, et différenciée du Ver de Cayor, sera décrite sous le nom de *Cordylobia rodhaini* par le professeur J. Gedoelst.

Le territoire des deux Ouellé que J. Rodhain parcourra ensuite lui offrira également un champ pathologique varié. C'est là qu'il abordera le domaine des Filarioses et plus particulièrement de la volvulose. L'étude de cette affection qui connaît aujourd'hui une puissante actualité commence à peine, à cette époque. J. Rodhain en étudie la répartition et les particularités diverses ; il en fait connaître un cas chez l'Européen et décrit sous le nom de *Filaria pertenue* une forme voisine de la *volvulus* rencontrée dans des tumeurs chéloïdiennes chez une Antilope céphalophe. Jusqu'à la fin de sa vie Rodhain ne cessera de s'intéresser aux problèmes des Filarioses humaines et animales. Il en est devenu l'un des grands spécialistes et il a réservé à notre *Bulletin*, à différentes reprises, la valeur de ses observations.

La récurrente à tiques qui sévit dans différentes régions du Congo belge, où se rencontre l'*Ornithodorus moubata* son vecteur, lui permet encore des observations inattendues sur ce dernier. Il reconnaît que

le sang du Caméléon est toxique pour la tique, qui succombe généralement à son ingestion. Si l'Acarien ne meurt pas, il conserve son pouvoir infectant sensiblement non modifié.

Cherchant à adapter aux recherches des laboratoires les grandes chauves-souris frugivores ou Roussettes, RODHAIN est amené à faire également l'étude des Acariens qui les parasitent et dont une espèce leur transmet un trypanosome qu'il fait connaître.

Au cours des vastes pérégrinations qu'il lui était réservé par la suite de poursuivre encore dans les différentes provinces du Congo belge, il n'y a guère de chapitres de la Pathologie tropicale que J. RODHAIN n'ait fructueusement abordés.

Une carrière prestigieuse lui a permis de franchir toutes les étapes et de remplir toutes les fonctions prévues dans les cadres officiels de la Médecine coloniale belge. La guerre de 1914-1918 lui imposera la lourde charge de diriger le Service médical des troupes opérant dans l'Est africain allemand.

Enfin, après cinq années d'efforts et de responsabilités il reviendra présider comme Médecin en Chef aux destinées hygiéniques et médicales si évoluées de la grande colonie belge.

C'est en 1925 que se termine, en principe, la carrière proprement tropicale de J. RODHAIN. Désormais il va s'appliquer à des fonctions plus sédentaires mais qui ne lui demanderont pas moins d'activité courageuse. Il est appelé par BRODEN à occuper un poste de professeur à l'Ecole de Médecine tropicale nouvellement fondée, à Bruxelles. Les cours, selon la règle, y sont donnés en flamand et en français. Il lui faudra se perfectionner rapidement dans la première de ces langues.

A la mort de BRODEN, en 1929, le professeur RODHAIN lui succédera à la Direction de l'Ecole qui, en 1933, sera transférée à Anvers et prendra le nom d'Institut Prince Léopold. Ayant reçu le flambeau des mains de ce collaborateur à qui l'attachent depuis tant d'années des liens d'une amitié profonde, J. RODHAIN s'emploiera avec une efficacité souveraine, à en préserver la flamme. Pendant de nombreuses années il se vouera entièrement à cette tâche. C'est seulement en 1947 que l'inexorable limite d'âge viendra lui imposer la résiliation de ses hautes fonctions. C'est le professeur DUBOIS que je suis particulièrement heureux de pouvoir saluer ici, dans ces circonstances, qui dirige actuellement, avec toute l'autorité que l'on sait, ce bel Institut où les noms associés de BRODEN et RODHAIN devront être inscrits pour toujours.

A peine rendu à la liberté, J. RODHAIN s'empresse d'ailleurs de s'envoler à nouveau vers l'Afrique et à différentes reprises il saura profiter des circonstances qui le ramèneront sur le théâtre de son activité première.

Jusqu'à ses derniers jours et malgré la retraite, le professeur J. Rodhain a fait preuve d'une étonnante passion pour la recherche qui ne s'est jamais démentie. Il serait vain de tenter d'énumérer l'ensemble de ses ultimes travaux ; je dois me borner à en dégager les principales orientations. Expérimentateur habile et minutieux, il a su tirer parti des matériaux d'études les plus divers, souvent sans installation particulière et quelles que fussent les circonstances. Le jardin zoologique d'Anvers lui a offert, image réduite des peuplements africains, à cet égard, des ressources précieuses, qu'il a su magnifiquement exploiter. En 1934-1935, il étudie avec Van Hoof la curieuse épidémie d'amibiase qui décime les reptiles de cet Etablissement. Il fait connaître le rôle de l'*Entamœba invadens*, qui en est le singulier responsable.

Un peu plus tard, en 1939, il étudie une infection à *Plasmodium relictum* chez les Pingouins du Parc zoologique. En 1941, c'est un nouveau *Plasmodium* qu'il découvre dans le sang d'un Gibbon. C'est alors qu'il entreprendra l'étude délicate et complexe des *Plasmodium* d'Anthropoïdes et de leurs relations avec les Plasmodies du paludisme humain. Plusieurs beaux mémoires ont consacré ses découvertes. Il reconnaît, comme antérieurement F. Mesnil et moi-même, que le Chimpanzé n'est pas réceptif pour *Pl. falciparum*, mais qu'il est sensible au *Pl. vivax* par inoculation de parasites endoglobulaires. Il établit encore que le Chimpanzé peut constituer pour l'agent de la Quarte humaine, un réservoir de virus. Enfin, étudiant chez notre anophèle européen l'*A. maculipennis atroparvus* le cycle sporogonique du *Pl. schwetzi* qui infecte le Chimpanzé dans la nature, il montre que ce *Plasmodium*, qui est inoculable à l'homme, est biologiquement différent du *vivax*. Ces importantes recherches sur les Plasmodies des singes l'ont amené en ces dernières années à des observations également pleines d'intérêt sur les hématozoaires endoglobulaires, Piroplasmes et Plasmodies de divers petits rongeurs.

J. Rodhain a su, avec un rare bonheur, éclairer de ses lumières associées de pathologiste et de zoologiste, la plupart des grands problèmes qui dominent la Pathologie et l'Hygiène tropicales.

Aussi, sa haute compétence, la rectitude de ses jugements, son esprit critique, ont-ils été largement mis à l'épreuve au cours des nombreux Congrès ou réunions internationales qu'il animait de son autorité souriante.

Les mérites de J. Rodhain lui ont valu des distinctions nombreuses. Grand Officier de l'Ordre de la Couronne, Commandeur de l'Ordre de Léopold, Officier de la Légion d'Honneur, il était Membre et Ancien Président de l'Académie royale de Médecine, de l'Académie royale des Sciences coloniales de Belgique. Je rappellerai qu'en 1931, la grande Médaille d'Or de notre Société lui fut attribuée et que

deux ans plus tard son nom était inscrit sur la liste de nos membres d'honneur.

En 1941, il obtint une particulière récompense, le Prix Quinquennal des Sciences médicales de Belgique. Il était titulaire de la Médaille A. Nocht de l'Institut de Hambourg. Il reçut en 1953 le prix Emile Brumpt de la Faculté de Médecine de Paris.

Au sein de notre Société, le professeur J. Rodhain ne comptait que des amis et sa perte sera douloureusement ressentie.

Ceux d'entre nous qui l'ont bien connu garderont fidèlement le souvenir de son accueil ouvert et souriant, de son fin et calme regard, derrière les lunettes cerclées d'or, qui évoquait l'assurance tranquille avec laquelle il affrontait les grands rois de la faune africaine.

Je prie Madame J. Rodhain, ses enfants et toute sa famille, de recevoir l'expression respectueuse de nos vifs regrets et de nos sentiments de profondes condoléances.

E. Roubaud.

Renseignements sur les publications.

Il est rappelé à MM. les Auteurs que les difficultés actuelles de l'édition obligent le Comité de lecture de la Société de Pathologie Exotique à appliquer strictement le règlement et les décisions du Conseil, relativement aux conditions de publication des travaux dans les Bulletins.

En conséquence, jusqu'à nouvel avis, le texte des communications présentées ne devra pas dépasser 4 pages d'impression ; la publication des mémoires est subordonnée à l'agrément du Bureau.

Les figures, planches et tableaux sont soumis à l'examen du Bureau ; la Société se réserve d'en réclamer le montant aux auteurs.

Les références bibliographiques seront réunies à la fin des communications ou mémoires en un index classé par ordre alphabétique et ne comprenant que les travaux cités dans le texte.

Chaque dessin devra être accompagné d'une échelle en μ ou en millimètres. Le grossissement ou la réduction seront indiqués en chiffres et non en mentionnant le numéro des lentilles qui ont servi à faire le dessin.

COMMUNICATIONS

ENDOCARDITE INFECTIEUSE SUBAIGUË PRIMITIVE ET RICKETTSIOSES, GUÉRISON RAPIDE PAR LA ROVAMYCINE

Par CAUVIN, P. TASQUE et LANGUILLON (*)

Le problème du rapport des rickettsioses avec les endocardites infectieuses subaiguës primitives a été posé par DONZELOT, KAUFMAN et VERNANT en 1950.

De l'étude de 200 cas d'endocardites infectieuses subaiguës primitives, ils en retenaient 24 dans lesquels cette étiologie pouvait être incriminée. Il s'agissait d'anciens prisonniers ou de déportés de guerre et de Nord-Africains, sans antécédents cardiaques. Chez 22 d'entre eux, les hémocultures demeurèrent négatives et des antécédents de typhus furent retrouvés soit par l'interrogatoire, soit par l'exploration humorale. Sur les 18 premiers malades, 16 décédèrent et 2 guérirent avec de grosses séquelles cardiaques.

Presque en même temps, WORMS, PEQUIGNOT et HELD rapportaient une observation identique dans laquelle, toutefois, la pénicillothérapie s'était révélée efficace.

La même année, CATTAN et ses collaborateurs faisaient état de deux observations semblables avec action élective de l'auréomycine.

Depuis, quelques autres cas ont été publiés (WORMS et ses collaborateurs, R. C. BASILE à Rome, FAURE à Bordeaux).

Si, dans toutes ces observations, la notion de typhus se retrouve dans les antécédents, on ne peut pas conclure qu'il s'agit d'endocardites dues à la persistance ou à un réveil de typhus ancien. Et, dans une récente revue de la question, WORMS montre que le problème physiopathologique demeure entier : « la seule preuve indiscutable ne pouvant être faite que par la mise en évidence de rickettsioses dans les lésions suspectes ». Mais, ajoute-t-il, l'opinion avancée par DONZELOT doit être retenue, car, elle conduit à recourir à l'administration précoce d'antibiotiques d'action régulièrement efficace dans les rickettsioses.

A l'inefficacité de règle de la pénicilline dans ces affections, doivent être opposés les effets favorables de l'auréomycine, de la tifomycine,

(*) Séance du 14 novembre 1956.

et, sans doute encore plus de la rovamycine, ainsi que Worms l'a constaté lui-même dans un cas.

C'est une observation de ce genre, dans laquelle la rovamycine s'est montrée singulièrement efficace, que nous allons vous rapporter.

Il s'agit d'un confrère exerçant Outre-Mer depuis une vingtaine d'années tant en Indochine qu'en Afrique Noire, sans antécédents pathologiques notables et, qui à partir de la mi-octobre 1955, présentait, durant 20 jours environ, des courbatures généralisées, de la céphalée, des frissons suivis de sudation (température non contrôlée régulièrement), une asthénie progressive et une légère dyspnée à l'effort.

Le 4 novembre, exacerbation des céphalées, apparition brutale d'une douleur rétrosternale surtout à l'inspiration et, constatations par le malade de souffles cardiaques.

Il est vu à ce moment, et dès l'abord, on note de la pâleur avec un teint terreux, des conjonctives un peu injectées, une cyanose des lèvres et de l'amaigrissement.

L'examen clinique révèle essentiellement :

1° une atteinte cardiaque : double souffle piaulant de la région aortique, un souffle systolique de pointes qui couvre les bruits cardiaques, un frottement péricardiaque de la région mésocardiaque. La tension artérielle est à 9,5 au Vaquez, le pouls mou bat à 110 pulsations. Les bases pulmonaires sont libres ; il n'y a pas d'œdème au niveau des membres inférieurs ;

2° une tuméfaction modérée de la rate qui est nettement palpable ;

3° une pyrexie à 39°3.

En résumé. — *Syndrome cardiaque fébrile subaigu avec splénomégalie chez un sujet indemne de tout antécédent rhumatismal ou cardiaque.*

Le diagnostic d'endocardite infectieuse subaiguë primitive est posé.

Dans l'attente des examens biologiques, on prescrit un traitement par pénicilline, un million, streptomycine 1 g. matin et soir et des analeptiques cardio-vasculaires.

Examens complémentaires. Numération globulaire :

G. R. : 4.800.000 ; G. B. : 15.400 ; P. N. : 79 ; E. : 1 ; L. : 10 ; M. : 10.

La vitesse de sédimentation est accélérée : 60 mm. la première heure, 90 mm. la deuxième heure.

Il n'y a pas d'albumine dans les urines, ni d'hématies dans le culot, hypertrophie importante et globale du cœur sur le cliché thoracique.

Cinq hémocultures se révéleront négatives et l'électrophorèse montrera une importante élévation des gamma-globulines, en donnant une courbe d'électrophorèse en bonnet d'âne.

Au bout de trois jours, le tableau clinique est inchangé et la négativité des hémocultures fait invoquer chez ce médecin exerçant Outre-Mer la possibilité d'une relation de son endocardite avec une rickettsiose.

On administre le 6 novembre : *de la rovamycine à la dose de 2 g. 50 par jour ; en 48 heures on assiste à une régression de tout le tableau clinique, radiographique et humoral.*

En effet, la température est à 37°2 le 9 novembre, à partir du 11 elle restera strictement normale, contrôlée pendant plus d'un mois.

Toute gêne cardiaque a disparu au bout de 7 jours, les souffles s'estompent peu à peu, l'auscultation cardiaque redevient normale, la tension artérielle se relève. Le 11 novembre le cœur est de dimension normale et

l'électrocardiogramme après avoir montré, les jours précédents, un allongement de l'espace P. R., est sensiblement normal. Le syndrome infectieux subit une évolution identique mais un peu plus lente. La leucocytose est à 6.400 pour 60 o/o de P. N. mais l'électrophorèse ne redevient normale que le 21 novembre conduisant alors à l'arrêt des antibiotiques administrés d'abord pendant deux jours à la dose de 2 g. 50 puis à celle de 2 g. par jour.

Le 30e jour après le début de la maladie, du sang est prélevé et adressé à M. le professeur Giroud pour le diagnostic des rickettsioses. Le sérum est totalement négatif en agglutination sur les antigènes du typhus épidémique, du typhus murin de la fièvre Q et sur les antigènes néorickettsiens. Ces derniers sont aussi négatifs en fixation du complément. Il en est de même pour un antigène de psittacose pulmonaire. Par contre, ce sérum est positif en agglutination sur l'antigène de la fièvre boutonneuse. Un second examen pratiqué plus tardivement montre que ce sérum neutralise d'une façon absolue l'antigène épidémique comme il est classique de le voir avec une infection du groupe boutonneux pourpré.

Le malade reprend ses occupations au bout d'un mois et demi après le début de l'affection et, en janvier il peut à nouveau effectuer de longs déplacements en brousse et reprend une activité sociale et sportive complète.

Des contrôles biologiques effectués par la suite (hémogramme, vitesse de sédimentation, électrophorèse) n'ont jamais révélé d'anomalie et, revu encore en août 1956, le malade est en parfaite santé.

Commentaire

Cette observation pose donc le problème du rapport des rickettsioses avec les endocardites infectieuses subaiguës primitives.

Les rickettsioses sont fréquentes Outre-Mer, tant en Indochine qu'en Afrique Noire où nous exerçons et ce groupe nosologique doit y jouer un rôle plus important que celui qui semble lui être attribué. Jusqu'ici, seules les rickettsioses avec éruption, c'est-à-dire l'ancien groupe des fièvres typho-exanthématiques accompagnées ou non d'escarres a retenu surtout l'attention des praticiens dans ces territoires.

A plusieurs reprises, toutefois, Giroud et Le Gac en particulier ont insisté sur leur importance, sur leur polymorphisme. En raison de leur fréquence, que nous avons pu personnellement vérifier, il est évident que si ce confrère ne semble pas avoir eu un typhus cliniquement typique il a fait indubitablement une infection rickettsienne du groupe boutonneux pourpré.

Notre propos n'est pas d'envisager le problème non tranché jusqu'ici des rapports des rickettsioses avec les endocardites infectieuses subaiguës primitives; mais de souligner l'action spectaculaire de la rovamycine que nous avons pu observer dans ce cas.

En résumé, sans vouloir envisager le problème des rapports des

endocardites infectieuses subaiguës primitives avec les rickettsioses, les auteurs rapportent un cas dans lequel cette étiologie pourrait être incriminée et, soulignent l'action remarquablement efficace de la rovamycine.

Bibliographie

Jouve (A. X.). — Les endocardites malignes prolongées. 1 vol., Paris, Masson, 1936.

Lemierre (A.), Reilly (J.), Morin (M.) et Alison. — Sur un cas d'endocardite maligne lente avec hémocultures négatives, traité sans succès par la pénicilline, constatations anatomo-pathologiques et bactériologiques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1946, **62**, 493.

Camelin, Garnung, Vignau et Forestier. — Les sigmoïdites aortiques infectieuses malignes à hémocultures négatives pénicillino-résistantes. *La Presse Méd.*, 1947, **55**, 870.

Donzelot (E.), Kaufman (H.) et Vernant (P.). — L'endocardite infectieuse subaiguë primitive ; ses rapports avec le typhus exanthématique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1950, **66**, 379.

Worms (R.), Pequignot (H.) et Held (J. P.). — Endocardite subaiguë d'apparence primitive et typhus exanthématique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1950, **66**, 412.

Cattan (R.), Carasso (R.), Frumusan (P.), Cotoni (P.) et Weill-Fage (J. C.). — Endocardite infectieuse et typhus exanthématique : à propos de deux cas nouveaux traités par l'auréomycine. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1950, **66**, 1473.,

Faure. — Endocardite infectieuse et typhus exanthématique. *J. de Méd. de Bordeaux*, 1952, **129**, 840.

Basile (R.), Basile (R. C.) et Venturini (A.). — Quelques considérations sur l'endocardite infectieuse subaiguë à hémoculture négative. *La Semaine des Hôp. de Paris*, 1952, **28**, 1425.

SURVENUE D'UN PNEUMOTHORAX TUBERCULEUX DANS UNE LÈPRE LÉPROMATEUSE AU DÉBUT DU TRAITEMENT CORTISONIQUE D'UNE RÉACTION LÉPREUSE

Par F. P. MERKLEN et M. V. RIOU (*)

Tout en reconnaissant la très grande activité immédiate habituelle de la cortisone sur les réactions lépreuses les plus graves, nous avons déjà ici même, à la séance du 14 décembre 1955, exprimé les plus grandes réserves sur l'innocuité de son emploi, en rapportant la survenue d'un cas de tuberculose pleuropulmonaire au cours du

(*) Séance du 14 novembre 1956.

traitement cortisonique prolongé d'une réaction lépreuse dans une lèpre lépromateuse ; à cette occasion, nous avions rappelé l'épuisement d'efficacité et le retentissement néfaste sur l'évolution hansénienne observés chez deux autres malades chez lesquels l'intensité des poussées réactionnelles subintrantes avait forcé à une hormonothérapie prolongée (*Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, 1, **48**, 6, 778-782).

Depuis cette communication, l'apparition d'un pneumothorax tuberculeux dès le huitième jour du traitement d'une poussée réactionnelle par la delta-1-déhydro-cortisone, est venue renforcer encore nos réserves :

M. A... F..., 38 ans, de race blanche, né en France, ancien sous-officier rapatrié d'Indochine après 20 mois de campagne au contact étroit des populations autochtones, avait constaté trois ans et demi plus tard, en mai 1952, l'apparition de quelques nodules suspects du menton, rapidement disséminés avec infiltration de tout le visage, suivie de la survenue en juin sur le tronc et les membres de quelques taches érythémateuses à limite imprécise, sans aucune manifestation générale.

A l'entrée à l'hôpital Saint-Louis, le 3 juillet 1952, l'infiltration érythémateuse du visage, des oreilles, du cou s'accompagnait de huit petits lépromes nodulaires du menton et des commissures labiales et le tronc et les membres étaient couverts de larges papules rouges brunâtres, arrondies, fermes, infiltrées, nombreuses et disséminées, à contour estompé, certaines confluentes, surtout sur la région lombaire et les fesses, tandis que sur le thorax s'étaient développés quelques placards érythémateux à limites diffuses, de dimensions et de formes variables. De plus existaient un certain degré d'œdème des extrémités et de la verge et une hypertrophie des deux nerfs cubitaux, gros comme un crayon. Un frottis de mucus nasal avait alors montré de nombreux bacilles de Hansen et un frottis-biopsie cutané de nombreux bacilles groupés en globi.

Des injections quotidiennes pendant 25 jours de 50, puis de 100 mg. du sel de sodium de l'ester dibenzoylsulfonique de la dihydrovitamine K^3 avaient amené à elles seules la régression des œdèmes et l'affaissement des éléments cutanés devenus légèrement cuivrés, puis jaunes chamois ; les nerfs cubitaux avaient diminué de volume et pris un aspect moniliforme. Ce résultat encourageant avait conduit à répéter l'administration de dérivé vitaminique K, par injection, puis prise quotidienne buccale, et l'amélioration cutanée s'était lentement poursuivie jusqu'au début de 1953, sans que l'addition d'isoniazide en décembre 1952 et janvier 1953, aux doses quotidiennes de 300 à 450 mg., ait semblé faire plus, malgré une reprise de poids de 4 kg. 500.

Le 6 février 1953, furent commencées des injections intramusculaires de diamino-diphényl-sulfone en suspension dans du chaulmoograte d'éthyle, 0 g. 50 par semaine, puis 1 à 1 g. 25 toutes les deux semaines, avec quelques périodes de repos de moins d'un mois. Le dérivé vitaminique K fut d'ailleurs continué et parallèlement administré à six reprises pendant l'année 1953, soit par séries de dix injections, soit par voie buccale. Dès le mois de juin, les taches cutanées ne persistaient plus que légèrement pigmentées dans les aires précédemment les plus atteintes et l'infiltration du visage et des oreilles avait régressé presque complètement ; seules persistaient de très petites nodosités du menton au niveau des lépromes initiaux.

Après un an de traitement, les recherches de bacilles de Hansen dans le mucus nasal et au niveau des lésions cutanées étaient devenues négatives, mais le malade ne réagissait toujours pas aux intradermo-réactions à la lépromine, bien qu'une légère réaction précoce semblait apparaître.

Le malade fut alors autorisé à quitter le pavillon de Malte et à poursuivre ambulatoirement un traitement qui fut continué régulièrement en 1954 et en 1955 sans autre incident qu'une légère réaction d'*Erythema nodosum leprosum* en juin 1954 et mars 1955. Cette réaction chaque fois céda en dix et douze jours au dérivé vitaminique K au pavillon de Malte.

En avril 1955, un examen radiologique pulmonaire de contrôle ne semble rien indiquer d'évolutif par rapport à des clichés antérieurs ; la bacilloscopie des crachats est négative et la vitesse de sédimentation globulaire normale.

Le malade, qui jusque-là, avait suivi très ponctuellement son traitement et qui se croit guéri, décide de lui-même, sans avis médical, d'interrompre toute médication au début de décembre 1955.

Le 13 mars 1956 il s'alite avec de la fièvre, qui persiste les jours suivants entre 39° et 40°4 ; neuf jours après, apparaît une éruption érythémateuse sur les membres. Il est admis au pavillon de Malte le 27 mars 1956 avec température élevée oscillant autour de 40°, diarrhée, amaigrissement, algies intenses et poussées subintrantes de lésions érythémateuses du type érythème polymorphe, avec quelques nouures hypodermiques siégeant surtout aux deux membres, quelques-unes sur le thorax. Contre cette poussée réactionnelle sont essayées successivement diverses thérapeutiques (dérivé vitaminique K, acide ascorbique intraveineux, panthénol, auréomycine, largactil) avec quelques rémissions passagères, rapidement suivies de rechutes. Les frottis nasal et frottis-biopsie sont négatifs. Une hyperleucocytose à 28.000 éléments par millimètre cube avec 79 o/o de polynucléaires neutrophiles est notée et la vitesse de sédimentation globulaire est très accélérée.

Le 20 mai 1956, après une courte amélioration, une nouvelle poussée s'accompagne d'une aggravation marquée de l'état général, avec amaigrissement inquiétant de 7 kg. malgré l'apparition d'œdèmes avec protidémie abaissée à 58 g. par litre et avec reprise de la fièvre, à 40°4 le 24.

Le 25 mai, on prescrit 20 mg. de delta-1-déhydrocortisone : dès le 26, la température tombe à 36° et se maintient normale ou subnormale les jours suivants. Mais dans la nuit du 1er au 2 juin, alors que le malade n'avait reçu que 135 mg. de dérivé cortisonique en huit jours, survient brutalement une douleur intense dans l'hémithorax droit, avec dyspnée intense, cyanose, pouls très accéléré à 150 environ à la minute : on constate au matin un pneumothorax spontané droit généralisé.

Le pneumothorax tuberculeux est confirmé par un cliché radiographique qui montre un décollement portant sur plus de la moitié de l'aire pleurale avec infiltrats disséminés dans le moignon pulmonaire sous-jacent. La présence de bacilles de Koch dans les crachats vient confirmer ultérieurement la tuberculose. Dans les heures qui suivent, le pneumothorax prend un caractère suffocant, avec déplacement du cœur et pouls filiforme et nous faisons passer le malade dans le Service du docteur Brocard à l'hôpital Tenon.

Actuellement, il est revenu au pavillon de Malte avec un état pulmonaire relativement satisfaisant, avec à l'examen radiologique des lésions bilatérales, mais non évolutives et semblant tendre vers la fibrose ; le poumon droit est revenu à la paroi. L'état général est satisfaisant, bien

que la reprise de poids ne soit pas encore complète. La disparition des lésions cutanées hanséniennes est totale et les recherches de bacilles de Hansen restent négatives, tant dans le mucus nasal qu'au niveau des régions cutanées où avaient antérieurement été constatées des lésions. Le traitement antituberculeux est continué par la dihydro-streptomycine et l'isoniazide.

Pas plus que dans l'observation précédemment rapportée, l'évolution de la tuberculose n'entraîna finalement d'aggravation nette de la lèpre : l'état de poussées réactionnelles subintrantes a fini par cesser presque complètement avec la dihydro-streptomycine et le traitement antituberculeux, bien que se soient succédé pendant son séjour à Tenon, des poussées subintrantes de réactions et d'érythème polymorphe, la plus forte ayant semblé d'ailleurs céder à deux transfusions de 250 cm^3 de sang frais.

***

Ainsi, chez un hansénien apparemment stabilisé et même blanchi, l'évolution d'une tuberculose pulmonaire s'est trouvée initialement masquée par une poussée réactionnelle de type érythème polymorphe d'une intensité et d'une ténacité extrêmes. L'échec des diverses médications utilisées contre cette poussée grave et persistante a forcé à recourir à la cortisonothérapie, dont le résultat immédiat parut remarquable, mais, contrairement à notre règle habituelle, sans streptomycine parallèle en raison d'une hypoacousie marquée. Malgré l'existence radiologique antérieure d'images peut-être quelque peu suspectes, mais non évolutives d'après la comparaison aux clichés antérieurs d'un cliché relativement récent, la gravité de l'état général avait fait retarder l'examen radiologique pulmonaire projeté dès la nouvelle hospitalisation de ce malade.

C'est alors que dès le 8e jour d'une cortisonothérapie que des menaces de reprise réactionnelle avaient obligé à maintenir, après seulement 135 mg. au total de delta-1-déhydrocortisone, survint brutalement un pneumothorax droit généralisé à allure rapidement suffocante.

Cette observation nouvelle ne fait que justifier réserves et commentaires antérieurs concernant les inconvénients souvent fort graves dans les réactions lépreuses d'une cortisonothérapie que les menaces de reprises réactionnelles forcent trop souvent à prolonger. Mais il faut souligner ici la précocité de la complication pleuro-pulmonaire survenue au début d'un traitement par des doses modérées de dérivé cortisonique, de l'ordre de celles qui sont aujourd'hui très usuellement prescrites au cours d'affections nombreuses et diverses.

Pavillon de Malte, Hôpital Saint-Louis.

SUR UN NOUVEAU LYSOTYPE Vi DU BACILLE TYPHIQUE, LE TYPE 37, TROUVÉ A SAIGON

Par Pierre NICOLLE, Louis CHAMBON, Nguyen VAN AI et Jacqueline BRAULT (*)

A diverses reprises (8, 5, 6), l'un de nous (P. N.), en collaboration avec plusieurs collègues d'outre-mer, français ou étrangers, a exposé dans ce *Bulletin* comment on pouvait, au moyen de préparations adaptées d'un bactériophage spécifique de l'antigène Vi, le phage Vi II de Craigie, reconnaître des types bien distincts et stables dans l'espèce *Salmonella typhi*.

Cette méthode de lysotypie a été inventée par Craigie et Yen en 1938 (1) développée et standardisée par Craigie et Felix en 1947 (2) et par Felix en 1955 (3).

Nous avons dit également quelles en étaient les principales applications : à l'échelon local, elle contribue à établir ou au contraire à rejeter la notion d'une communauté de contagion entre des cas voisins et contemporains : à l'échelon mondial, elle permet de suivre la marche et les imbrications des grands courants endémo-épidémiques de la fièvre typhoïde (4).

Actuellement, le nombre des lysotypes reconnus par le Comité International de la Lysotypie des Bactéries Entériques, si l'on y comprend le lysotype 37 auquel la présente publication est consacrée, s'élève à 44. On pourra bientôt y ajouter sans doute trois ou quatre lysotypes nouveaux dont l'étude est presque achevée.

Du point de vue de leur répartition géographique, l'observateur européen (7) peut distinguer trois catégories de lysotypes :

1° Les lysotypes ubiquitaires, fréquents en Europe et presque toujours présents dans les pays où la lysotypie a été pratiquée.

2° Les lysotypes exotiques, abondants dans certaines régions, mais absents ou très rares en Europe.

3° Les lysotypes rares ou à répartition encore incomplètement connue. Beaucoup d'entre eux sont certainement exotiques. C'est le cas du type 37 (Nicolle et Brault, 1955), trouvé 10 fois dans la région de Saigon et jusqu'à présent nulle part ailleurs.

Dans un lot de cultures de *Salmonella typhi* isolées à l'Institut Pasteur de Saigon et reçues le 9 mai 1955 au Centre Français de

(*) Séance du 14 novembre 1956.

Lysotypie des Bactéries Entériques (Institut Pasteur, Service des Bactériophages), nous avons constaté que deux cultures pourtant nettement Vi positives (nos E.55.740 et E.55.766) n'étaient pas typables par la méthode de lysotypie de Craigie et Felix : elles ne donnaient la lyse confluente avec aucune des préparations adaptées du phage Vi II. Cependant, aux endroits où les gouttes de certaines préparations adaptées, en particulier la préparation A du phage Vi II, avaient été déposées sur la surface de la gélose ensemencée, on pouvait voir quelques plages isolées. Le phage Vi II n'était donc pas complètement dépourvu d'activité sur ces souches. Cette circonstance donnait à penser qu'il serait possible d'obtenir assez facilement l'adaptation du phage Vi II à ce nouveau lysotype éventuel (*).

Nous avons découpé un petit cube de gélose autour d'une des plages formées par la préparation A sur la culture E.55.740 ; puis nous l'avons transporté dans une fiole de bouillon qui a été mise à l'étuve à 37°. Pendant ce temps d'incubation, le bacille typhique présent dans le pourtour de la plage s'est multiplié. Le phage abondant dans la plage a contaminé les bacilles, s'est développé à l'intérieur de certains d'entre eux, les a lysés et a été libéré en grande quantité dans le milieu.

Après 3 heures d'incubation à 37°, le bouillon a été filtré sur bougie L3. Un titrage de cette première phase de l'adaptation du phage Vi II à la culture E.55.740 a montré qu'il y avait environ 400.000 corpuscules actifs sur la culture en question par centimètre cube de filtrat. Un deuxième enrichissement a permis d'obtenir le titre de $4\text{-}10^8$ corpuscules par centimètre cube.

Des titrages comparatifs ont montré que la préparation adaptée était un peu plus active sur le lysotype A que sur la culture E.55.740, ce qui semble être la règle pour les préparations adaptées du phage Vi II.

Le nouveau phage a été ensuite essayé, à sa dilution critique pour la culture E.55.740 (10^{-1}) (c'est-à-dire la plus grande dilution qui donne encore la lyse confluente sur la culture homologue), sur les 39 lysotypes que nous possédions à l'époque.

Il n'a donné la lyse confluente que sur le lysotype A, ce qui n'est pas étonnant puisque ce lysotype est sensible à toutes les prépara-

(*) La très grande majorité des préparations du phage Vi II adaptées aux différents lysotypes de *Salmonella typhi* ont été obtenues en partant de la préparation adaptée au lysotype A (phage A). A notre connaissance, il y a cependant au moins une exception : la préparation adaptée au lysotype 28 a été obtenue à partir de la préparation T (Felix, communication personnelle).

Depuis la rédaction de cette note, nous avons appris que E. S. Anderson avait réussi l'adaptation du phage Vi II à un nouveau type (T.4.904 = E.9) en partant de la préparation D6.

tions adaptées du phage Vi II et sur les cultures E.55.740 et E.55.766. En outre, on pouvait constater des plages plus ou moins nombreuses sur plusieurs types dont les cultures s'étaient dégradées (cultures hétérosensibles). Le nouveau phage était donc bien une préparation adaptée du phage Vi II à un type encore inédit.

En examinant des cultures Vi positives non typables de *S. typhi* d'un lot reçu le 18 octobre 1954 et provenant aussi de Saigon, nous avons eu la satisfaction de retrouver deux fois le même type.

Le phage et la culture E.55.740 ont été envoyés pour vérification au docteur Felix et à plusieurs membres du Comité International pour la Lysotypie des Bactéries Entériques. La plupart d'entre eux ont confirmé nos résultats. Peu de temps après, en novembre 1955, le docteur Felix faisait figurer ce nouveau type dans son réarrangement provisoire du tableau de la lysotypie de *Salmonella typhi* sous le nom de « lysotype 37 (Nicolle et Brault) ».

Par la suite, nous avons identifié le lysotype 37 dans divers envois de cultures isolées à Saigon : une fois dans l'envoi du 25 juillet, une fois dans l'envoi du 29 août 1955 et 4 fois dans l'envoi du 13 novembre 1956.

Toutes ces cultures, comme les deux premières, ne donnaient la lyse confluente qu'avec la préparation 37 et quelques rares plages avec plusieurs autres préparations. Les résultats, dans tous les cas étaient très nets.

Nous possédons donc aujourd'hui 10 cultures du lysotype 37.

Depuis le mois de mai 1955, la préparation 37 a été ajoutée aux 43 autres préparations pour la routine de la lysotypie. C'est ainsi qu'il a été essayé sur plus de 3.000 cultures provenant de nombreux pays d'Europe, d'Asie, d'Afrique et d'Amérique. Pas une seule fois, en dehors des cultures de Saigon ci-dessus mentionnées, nous n'avons rencontré le type 37. D'autre part, aucun de nos collègues des autres centres de lysotypie ne nous ont jusqu'à présent avisés qu'ils l'avaient identifié. Il nous faut donc admettre, au moins provisoirement, que le lysotype 37 est un type exotique, extrême-oriental, non rare dans la région de Saigon.

Les 10 cultures du lysotype 37 faisaient fermenter le xylose, mais non l'arabinose. Elles appartenaient donc au type biochimique I de Kristensen.

Tous les essais entrepris jusqu'ici pour mettre en évidence une lysogénéité éventuelle du lysotype 37 ont échoué.

D'après les premiers résultats d'expériences encore en cours, il semble bien que l'adaptation de la préparation A du phage Vi II au lysotype 37 soit une variation phénotypique.

Résumé

Description d'un nouveau lysotype Vi de *Salmonella typhi*, le type 37, qui jusqu'à présent n'a été rencontré que dans le Vietnam du Sud.

Institut Pasteur de Paris
et Institut Pasteur de Saigon.

Bibliographie

(1) Craigie (J.) et Yen (C. H.). — *Canad. Publ. Hlth. J.*, 1938, **29**, 448.
(2) Craigie (J.) et Felix (A.). — *Lancet*, 1947, **252**, 823.
(3) Felix. (A.). — *Bull. O. M. S.*, 1955, **13**, 109.
(4) Nicolle (P.). — *Rev. Hyg. et Méd. Soc.*, 1954, **2**, 424,
(5) Nicolle (P.), Fournier (J.), Kirsche (P.), Lajudie (P. de), Brygoo (E.), Souveine (G.) et Voelckel (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 615.
(6) Nicolle (P.), Van Oye (E.), Crocker (C. G.) et Brault (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 492.
(7) Nicolle (P.), Vieu (J. F.) et Diverneau (G.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1956, **243**, 454.
(8) Van Oye (E.) et Nicolle (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 48.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SALMONELLES DU CENTRE-VIETNAM

Par M. CAPPONI, P. SUREAU, L. LE MINOR,
avec la collaboration technique de D. DREAN et VO-THANH

Nous avons réuni dans cette note les salmonelles isolées à Dalat (Centre-Vietnam) de janvier 1955 à juillet 1956 : d'un côté les salmonelles rencontrées chez l'homme, de l'autre les salmonelles (et diverses entérobactéries) dépistées dans des produits alimentaires divers d'origine animale (viandes de boucherie, huîtres, œufs de canes, etc.).

Les salmonelles isolées chez l'homme sont : 46 *S. typhi* et 5 *S. para* A provenant d'hémocultures ; 1 *S. dublin*, 1 *S. typhi murium* et 1 *S. anatum* provenant de coprocultures.

Les salmonelles isolées dans les produits d'origine animale sont au nombre de 139 : 57 ont été rencontrées dans des viandes ou abats de bovidés ; 81 dans des viandes ou abats de porcs ; 1 chez un gecko (ces reptiles sont utilisés dans l'alimentation).

L'isolement des salmonelles dans tous ces produits alimentaires a été fait de la façon suivante : broyage, ensemencement sur milieu

de Müller-Kauffmann, isolement sur gélose S. S., repiquage de toutes les colonies suspectes (plus de 6.000 ont été repiquées), étude des caractères biochimiques sur les milieux suivants : Kligler, CNK, urée-indole, réaction phényl-pyruvique si nécessaire, épreuve d'agglutination sur lame et ensuite étude biochimique complète. Après le premier diagnostic fait à Dalat, toutes les salmonelles ont été étudiées à nouveau, et reclassées éventuellement, au Centre des Salmonelles de l'Institut Pasteur de Paris.

Dans les produits carnés (bovidés, porcs, geckos) 11 espèces de salmonelles (sans compter une salmonelle R non étiquetable) ont été isolées. Leur fréquence est la suivante : 91 *S. derby* (groupe B, 4-5-12 : *fg*) ; 30 *S. anatum* (groupe E, 3-10 ; *eh*, 1,6) ; 6 *S. senftenberg* (groupe E, 1-3-19 : *gst*) ; 5 *S. give* (groupe E, 3-10 : *lv* : 1,7) ; 1 *S. budapest* (groupe B, 1-4-12 : *gt*) ; 1 *S. lexington* (groupe E, 3-10 : Z10 : 1,7) ; 1 *S. meleagridis* (groupe E, 3-10 : *eh* : *lw*) ; 1 *S. newport* (groupe C, 6-8 : *eh* : 1,2) ; 1 *S. enteritidis* (groupe D, 1-9-12 : *gm*) ; 1 *S. para B. Java*, non caractérisable par la lysotypie ; 1 *S. hvittingfoss* (groupe 1,16 : *b* : *enx*).

Par rapport aux prélèvements effectués, on peut noter que sur 342 prélèvements de viandes ou abats de bœuf, il y a 58 salmonelles, soit dans 16,9 o/o des cas ; que, sur 401 prélèvements de viandes ou d'abats de porc, il y a 81 salmonelles, soit dans 20,1 o/o dès cas. Si l'on ne considère que les muscles, il y a 14 salmonelles pour 112 prélèvements bovins (soit dans 12 o/o des cas) et 10 salmonelles pour 83 prélèvements porcins (soit aussi dans 12 o/o des cas).

C'est dans le foie et la rate du porc comme du bœuf que l'on trouve la plus grande variété et le plus grand nombre de salmonelles : pour le porc, foie 25 o/o et rate 22 o/o ; pour le bœuf, foie 22 o/o et rate 22 o/o. Les ganglions mésentériques ont été trouvés infectés dans 15 o/o des cas chez le porc et dans 16 o/o des cas chez le bœuf.

Outre les salmonelles, sur 905 prélèvements effectués au total (viandes et abats de porc 401 ; viandes et abats de bœuf 342 ; huîtres 5 ; œufs de canes 55 ; divers (pâtés, etc.) 57 ; geckos, tortues 47), 5.903 entérobactéries et germes divers ont été étudiés, soit : dans les viandes et abats de porc : 2.763 (*Proteæ* 1.627 ; *Escherichea* 1.128, dont 110 *Ballerup-Bethesda*, 8 *Arizona* (*),

(*) Le diagnostic d'*Arizona* a été posé sur place, basé uniquement sur les propriétés biochimiques. Ces diagnostics, contrairement à ceux des *Salmonella*, n'ont pu être contrôlés à Paris et l'étude antigénique n'a pu en être faite. Il n'y a que deux exceptions pour des souches immobiles isolées de lézard (161/4 et 164/4) dont l'étude a été complétée à Paris et le diagnostic antigénique posé par P. R. Edwards : *Arizona* O : 24.

Prélèvement			Salmonelles isolées	
Origine	Nature	Nombre		
Bœuf	Muscles	106	*S. derby*	9
			S. anatum	5
	Foie	99	*S. derby*	17
			S. anatum	4
			S. give	1
	Rate	56	*S. derby*	6
			S. anatum	3
			Salmonella R	1
	Poumon	37	*S. derby*	3
			S. give	1
			S. senftenberg	1
	Ganglions mésentériques	43	*S. derby*	3
			S. anatum	4
	Divers	1	Total	58
	Total	342		
Porc	Muscles	83	*S. derby*	6
			S. anatum	2
			S. budapest	1
			S. senftenberg	1
	Foie	125	*S. derby*	20
			S. anatum	6
			S. give	2
			S. lexington	1
			S. senftenberg	1
			S. enteritidis	1
			S. para B Java	1
	Rate	75	*S. derby*	12
			S. anatum	3
			S. meleagridis	1
			S. senftenberg	1
	Poumon	37	*S. derby*	9
			S. anatum	1
			S. senftenberg	1
	Ganglions mésentériques	66	*S. derby*	6
			S. anatum	1
			S. newport	1
			S. give	1
			S. senftenberg	1
	Intestin	11	*S. anatum*	1
	Divers	4		0
	Total	401	Total	81
Geckos, tortues.		47	*S. kvittingfoss*	1
Divers (huîtres pâtés, etc.).		115		0

9 *Providencia* ; 8 *Fæcalis alcaligenes*) ; dans les viandes et abats de bœuf 2.738 (*Proteæ* 1.854 ; *Escherichea* 884, dont *Ballerup-Bethesda* 74, *Arizona* 22, *Providencia* 11) ; dans les œufs de canes 109 (*Proteæ* 4 ; *Escherichea* 37, dont *Arizona* 8 ; *Fæcalis alcaligenes* 66, vibrions banaux 2) ; dans les huîtres 22 (*Proteæ* 12 ; *Escherichea* 10) ; dans des prélèvements divers tels que pâtés, abats de canards, etc. 98 (*Proteæ* 44 ; *Escherichea* 52 dont *Ballerup-Bethesda* 3, *Providencia* 2, *Klebsiella* 4 ; vibrions banaux 2) ; dans les prélèvements de geckos et de tortues 173 (*Proteæ* 34 ; *Escherichea* 118, dont *Ballerup-Bethesda* 4, *Arizona* 23, *Providencia* 1 ; *Serratia marcescens* 6 ; *Pseudomonas aeruginosa* 11 ; *Achromobacter* 4).

Si nous voulons considérer quelques-uns des caractères des salmonelles isolées, tant chez l'homme que chez l'animal, nous pouvons remarquer d'abord que les salmonelles isolées dans les coprocultures sont anormalement rares par rapport à celles qui ont été rencontrées dans les produits alimentaires carnés. Seule, parmi les espèces isolées dans les viandes, s'y retrouve *S. anatum*. Les deux autres (*S. typhi murium* et *S. dublin*) n'y ont pas été trouvées. Cependant la dernière a été rencontrée à Saigon dans de la viande de porc (1). Il faudrait sans doute multiplier systématiquement les coprocultures pour être assuré que ces germes sont rares dans les selles ; mais la coproculture est un examen difficile à pratiquer par suite de la répugnance des malades vietnamiens à apporter leurs selles au laboratoire.

Dans les hémocultures, la proportion élevée des *S. typhi* et des *S. para* A, ainsi que l'absence de *S. para* B et de S. *para* C est presque normale au Centre-Vietnam, où *S. para* B par exemple est très rarement isolée dans le sang.

La lysotypie des bacilles d'Eberth, faite par le docteur Nicolle, a montré (en dehors de 11 souches à Vi dégradé, non caractérisables) 12 lysotypes I + IV (11 à biotype 1 de Kristensen, 1 à biotype II), 9 lysotypes M (à biotype II, comme c'est la règle), 8 lysotypes A (à biotype I), 2 lysotypes E1 (à biotype 1), 3 lysotypes N (à biotype 1), 2 lysotypes T (à biotype 1 pour l'un d'eux et II pour l'autre). On retrouve là la lysotypie caractéristique de l'Extrême-Orient (2).

Parmi les salmonelles isolées des viandes de boucherie, quelques-unes n'avaient pas encore été signalées au Vietnam : *S. budapest* (3), *S. lexington* et S. *senftenberg*. *S. lexington* a été décrite en 1940 par Rubin et Edwards (4, 5). *S. senftenberg*, du même groupe E, a été isolée par Kauffmann à Senftenberg, en 1928, des selles d'un nourrisson ; elle a été rencontrée aussi aux U. S. A., dans de la poudre d'œufs de Chine, à Mexico, à Madagascar, en France (6, 7).

Quant à *S. hvittingfoss*, isolée chez un gecko, elle avait déjà été rencontrée à Hanoï dans une coproculture (8).

L'isolement des salmonelles des viandes de boucherie mérite quelques considérations épidémiologiques. Un facteur saisonnier est à noter : elles sont en plus grande quantité à la saison sèche, soit de novembre à mars. Par exemple au premier trimestre de 1956, 40 salmonelles ont été isolées, mais seulement 19 au deuxième trimestre, bien que le nombre des prélèvements ait été supérieur d'avril à juin. Il en est d'ailleurs de même pour les salmonelles humaines, qui sont elles aussi plus fréquentes à la saison sèche. Ceci n'est pas lié au problème de l'eau potable, qui, si elle subit quelques souillures par suite de la défectuosité des canalisations, ne les subit qu'à la saison des pluies.

Pour les salmonelles des viandes, les facteurs saisonniers qui interviennent sont, en dehors de la chaleur, la fatigue plus grande, à la saison sèche, des animaux de boucherie transportés de la côte ; l'augmentation des poussières ; la plus grande densité des mouches ; l'absence de protection des étals des bouchers locaux, qui n'emploient pas de chambres froides. La contamination par les porteurs de germes peut être invoquée, mais elle n'agit pas par exemple dans l'infection des ganglions mésentériques, disséqués stérilement au laboratoire, et qui contiennent dans 15 o/o des cas des salmonelles chez le porc, dans 16 o/o des cas chez le bœuf.

On peut donc conclure de ces recherches que la variété et le nombre des salmonelles rencontrées sont plus importants qu'on n'aurait pu le supposer d'après une enquête analogue faite à Saigon (9). Ceci est peut-être dû au fait qu'il s'agissait à Saigon d'une enquête faite sur une période assez courte. On peut en déduire que si l'on pouvait faire une prospection analogue sur un millier de selles, on rencontrerait vraisemblablement chez les diarrhéiques un bon nombre de ces salmonelles.

Cette notion peut être d'un grand intérêt pour les hygiénistes au Vietnam : la fréquence des salmonelles dans les viandes, et par suite chez l'homme, doit être présente à l'esprit de l'hygiéniste comme à celui du médecin traitant.

En résumé : en 18 mois, outre 53 salmonelles isolées chez l'homme, 139 salmonelles ont été rencontrées dans des viandes de boucherie et dans divers prélèvements de denrées carnées.

Parmi ces salmonelles, 3 n'avaient pas encore été signalées au Vietnam.

Instituts Pasteur de Dalat et de Paris.

Bibliographie

(1) Fournier (J.), de Lajudie (P.), Brés (P.) et de Mouillac-Pariselle (F.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 213.
(2) Nicolle (P.), Fournier (J.), Kirsche (P.), de Lajudie (P.), Brygoo (E.), Souveine (G.) et Voelckel (J.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 665.
(3) Capponi (M.) et Sureau (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 607.
(4) Rubin. — *Journ. of Bact.*, 1940, 463.
(5) Edwards, Burner et Rubin. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, **44**, 395.
(6) Kauffmann. — *Z. hyg.*, 1930, **111**, 221.
(7) Hauduroy. — Dictionnaire des bactéries pathogènes.
(8) Bonnefoi (A.), Grabar (Mme J.), Le Minor (L.) et LeMinor (Mme J.). — *Revue d'Hyg. et de Méd. Soc.*, 1955, **3**, 607.
(9) Rapport annuel Institut Pasteur Saigon 1954 (p. 46 : enquête de Chambon).
(10) Le Gac (P.), Courmes (E.) et Brés (P.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 302.

LA VACCINATION CONTRE LA TYPHOSE AVIAIRE AU MOYEN D'UN VACCIN TUÉ N'INTERFÈRE PAS AVEC LE DÉPISTAGE SÉROLOGIQUE DE LA PULLOROSE

Par J. DEOM et J. VERCRUYSSE (*)

La lutte contre la typhose aviaire au Congo belge est essentiellement fondée sur la vaccination associée aux mesures habituelles d'hygiène.

Nous avons déjà attiré l'attention sur l'efficacité de la vaccination contre la typhose aviaire (1). Contrairement à l'opinion de nombreux chercheurs (2, 3, 4, 5), nous estimons que la vaccination au moyen d'un vaccin tué confère une immunité qui sans être parfaite est pourtant satisfaisante et qu'à elle seule, à condition d'être répétée régulièrement, elle permet les élevages avicoles dans des régions où ils seraient autrement impossibles. Nous partageons en cela l'opinion d'un groupe de chercheurs parmi lesquels Panisset (6) et Coles (7) font autorité.

Le dépistage de la pullorose chez les volailles adultes est essentiellement basé sur des procédés sérologiques. Il est notoire en effet que les observations cliniques et nécropsiques ne suffisent pas, à elles seules, à assurer le diagnostic (8).

(*) Séance du 14 novembre 1956.

La question s'est dès lors posée de savoir si la vaccination préventive contre la typhose aviaire est susceptible de troubler les résultats de la recherche sérologique de la pullorose chez des sujets adultes.

Nous n'avons trouvé, dans la littérature, aucune relation de recherches effectuées sur ce problème, ce qui nous a incités à expérimenter nous-mêmes.

De nombreux auteurs signalent pourtant l'existence de sensibles variations dans le taux des agglutinines du sang de poules vaccinées au moyen de germes tués de la pullorose (9, 10, 11, 12, 13).

Ces observations ont récemment été confirmées par Schoene (14) qui constate en outre l'existence, dans le taux des agglutinines, d'importantes variations liées au sexe et à la maturité sexuelle.

Nos expériences ont essentiellement consisté à vacciner divers groupes de volailles de races et d'âges divers au moyen du vaccin antityphique tué que notre Laboratoire prépare habituellement et de rechercher la formation éventuelle d'agglutinines par l'hémo-agglutination rapide.

Vaccin utilisé au cours de nos essais.

C'est un vaccin tué, constitué par une suspension en eau physiologique formolée de corps microbiens obtenus par culture sur gélose nutritive.

Nous utilisons un certain nombre de souches de *Salmonella gallinarum-pullorum*, habituellement cinq, isolées dans diverses régions du Congo belge au cours d'épizooties meurtrières.

Les cultures, faites en boîtes de Roux, sont incubées à 37° C pendant 48 à 96 heures. Après élimination de l'eau de condensation et vérification de la pureté de la culture, on lave chaque boîte avec 5 ml. d'eau physiologique. Les eaux de lavage sont recueillies dans un récipient stérile où sont mélangées les 5 souches. La pureté du mélange est à nouveau contrôlée à ce stade. Il est ensuite formolé à 0,5 0/0 et porté à l'étuve à 37° C pendant 48 heures. On contrôle alors la stérilité de la suspension par culture sur milieux nutritifs appropriés.

La suspension concentrée ainsi obtenue est conservée en glacière vers + 4° C. jusqu'au moment de l'expédition du vaccin. On la dilue alors au moyen d'eau physiologique formolée pour en réduire la teneur à 2 milliards de germes par millilitre (tube n° 3 de l'échelle de Brown ou tube n° 7 de l'échelle de Mc Farland).

Le vaccin est enfin réparti en flacons.

La vaccination normale consiste en 2 injections intramusculaires de 1 ml. de ce vaccin à intervalle d'une ou de deux semaines.

C'est le lot de vaccin nº 21 qui a été employé au cours de nos essais.

Antigène utilisé au cours de nos essais.

C'est l'antigène coloré standard du Bureau of Animal Industry (U. S. A.) pour la recherche de la pullorose par épreuve sur le sang total, encore appelé antigène K (15).

Nous ne décrirons pas ici la préparation de cet antigène qui est entièrement conforme aux indications du B. A. I. et que l'on trouvera ailleurs ainsi que la technique détaillée du test d'hémo-agglutination (8, 16, 17, 18).

Nous nous bornerons à signaler que quatre souches de *S. pullorum* sont incorporées à cet antigène. Ce sont les souches standard (c'est-à-dire composées presque entièrement de germes possédant l'antigène XII_3) nºs 4 et 11 du B. A. I. et les souches variantes (c'est-à-dire composées de germes possédant les antigènes XII_2 et XII_3 en proportions variables) nºs 79 et 296 du B. A. I.

Nos recherches nous ont en effet révélé que parmi les souches congolaises de *S. gallinarum-pullorum* on trouve les 3 types connus : standard, variant et intermédiaire.

Cette découverte nous a dicté la nécessité d'incorporer dans l'antigène utilisé au Congo belge les souches nécessaires à la détection de tous les types d'infection.

C'est le lot nº 5 d'antigène qui a été employé au cours de nos essais.

Epreuve d'hémo-agglutination utilisée au cours de nos essais.

C'est l'épreuve classique pratiquée sur le sang total suivant les instructions du Bureau of Animal Industry (15, 16, 17).

Protocoles des essais.

Sept groupes de volailles ont été constitués dont un groupe a servi de lot témoin.

Tous les sujets ont été entretenus dans des conditions aussi identiques que possible. La majorité des volailles mâles a, en outre, été caponisée chimiquement par implantation de comprimés d'hexœstrol.

La composition de ces sept groupes est donnée au tableau ci-dessous.

TABLEAU

Groupe	Sexe	Race	Age	Nombre		
				Début	Fin	
I	Coquelets	W. L.	8-9 semaines	10	9	
II	Coquelets	Austr.	6 mois	9	8	
III	Coquelets Poulettes	W. L.	12 semaines	13	10	
IV	Coquelets	R. I. R.	8-9 semaines	16	16	
V	Coquelets	R. I. R.	8-9 semaines	10	8	Témoins
VI	Coquelets	W. L.	3 mois	13	12	
VII	Poulettes	W. L.	Adultes	13	13	

W. L. = White Leghorn.
R. I. R. = Rhode Island Red.
Austr. = Australorp.

Groupe I :

3 octobre 1955 : hémo-agglutination rapide : tous négatifs.
9 janvier 1956 : première injection de vaccin.
12 janvier 1956 : hémo-agglutination rapide : tous négatifs.
16 janvier 1956 : deuxième injection de vaccin ;
hémo-agglutination rapide : tous négatifs.
23 janvier 1956
30 janvier 1956
9 février 1956
29 février 1956 } hémo-agglutination rapide : tous négatifs.

Un sujet mort au début de l'expérience.

Groupe II :

3 octobre 1955 : hémo-agglutination rapide : tous négatifs.
9 janvier 1956 : première injection de vaccin.
12 janvier 1956 : hémo-agglutination rapide : tous négatifs.
16 janvier 1956 : deuxième injection de vaccin ;
hémo-agglutination rapide : tous négatifs.
23 janvier 1956
30 janvier 1956
9 février 1956
29 février 1956 } hémo-agglutination rapide : tous négatifs.

Un sujet mort en fin d'expérience.

Groupe III :

4 octobre 1955 : hémo-agglutination rapide : tous négatifs
9 janvier 1956 : première injection de vaccin.

12 janvier 1956 : hémo-agglutination rapide : tous négatifs.
16 janvier 1956 : deuxième injection de vaccin ;
hémo-agglutination rapide : tous négatifs.
23 janvier 1956
30 janvier 1956
9 février 1956
29 février 1956 } hémo-agglutination rapide : tous négatifs.

Trois sujets morts en cours d'expérience.

Groupe IV :

4 octobre 1955 : hémo-agglutination rapide : tous négatifs.
9 janvier 1956 : première injection de vaccin.
12 janvier 1956 : hémo-agglutination rapide : tous négatifs.
16 janvier 1956 : deuxième injection de vaccin ;
hémo-agglutination rapide : tous négatifs.
23 janvier 1956
30 janvier 1956
9 février 1956
29 février 1956 } hémo-agglutination rapide : tous négatifs.

Groupe V :

Lot témoin entretenu dans les mêmes conditions que les autres groupes et en étroit contact avec les volailles vaccinées.

3 octobre 1955
12 janvier 1956
16 janvier 1956
23 janvier 1956
30 janvier 1956
9 février 1956
29 février 1956 } hémo-agglutination rapide : tous négatifs.

Deux sujets morts en cours d'observation.

Groupe VI :

Ce lot n'a reçu qu'une injection de vaccin et n'a été observé que pendant un mois.

30 janvier 1956 : hémo-agglutination rapide : tous négatifs ;
injection unique de vaccin.
9 février 1956
29 février 1956 } hémo-agglutination rapide : tous négatifs.

Un sujet mort en cours d'expérience.

Groupe VII :

Ce lot n'a reçu qu'une injection de vaccin et n'a été observé qu'à de longs intervalles.

30 janvier 1956 : hémo-agglutination rapide : tous négatifs ;
injection unique de vaccin.
9 février 1956
9 avril 1956 } hémo-agglutination rapide : tous négatifs.

Résultats et conclusions

Chez aucune des 74 volailles en expérience on a pu déceler, par l'hémo-agglutination rapide pratiquée à de fréquents intervalles, la formation d'agglutinines après injection simple ou répétée de 1 ml. de vaccin tué contre la typhose aviaire, contenant 2 milliards de germes au millilitre.

Nous pouvons donc conclure que la vaccination contre la typhose aviaire au moyen d'un vaccin tué n'interfère pas avec le dépistage de la pullorose chez les volailles adultes.

Ces résultats ne concordent pas avec les données classiques sur ce problème.

Laboratoire Vétérinaire, Elisabethville, Congo belge.

Bibliographie

1. Deom (J.) et Mortelmans (J.). — *Bull. Off. intern. Epiz.*, 1955, **44** 429.
2. McNutt (S. H.). — *J. Amer. vet. med. Ass.*, 1926, **69**, 472.
3. Manninger (R.). — *Proc. Eleventh intern. vet. Congress*, 1930, **3**, 724
4. Wilson (J. E.). — *Vet. Rec.*, 1946, **58**, 269.
5. Hall (W. J.), MacDonald (A. D.) et Legenhausen (D. H.). — *Poult. Sci.*, 1949, **28**, 789.
6. Panisset (L.). — *Proc. Eleventh intern. vet. Congress*, 1930, **3**, 741.
7. Coles (J. D. W. A.). — *S. Afr. Poult., Pigeon and Bird Magazine*, 1946, **52**, 199.
8. Van Roekel (H.). — Pullorum Disease, *in* Biester et Schwarte « Diseases of Poultry », The Iowa State College Press, Ames, Iowa, 1952 (3d edition).
9. Pröschold. — *Berl. tierarztl. Wschr.*, 1934, 465.
10. Heelsbergen (T. v.). — Handbuch der Geflügelkrankheiten, F. Enke, Stuttgart, 1929.
11. Reinhard (R.). — Lehrbuch der Geflügelkrankheiten, Schaper Verlag, Hannover, 1925.
12. Grzimek (B.). — Krankes Geflügel, Pfenningstorf, Berlin, 1942.
13. Hutyra (Fr. v.), Marek (J.) et Manninger (R.). — Spez. Pathologie und Therapie der Haustiere, G. Fischer, Jena, 1945.
14. Schoene (W.). — *Exp. Vet. Med.*, 1951, **3**, 27.
15. MacDonald (A. D.). — Proc. 19th Ann. Conf. Lab. Workers in Pullorum Disease Control, 1947.
16. United States Department of Agriculture. — Miscellaneous publication, n° 300, 1952.
17. United States Department of Agriculture. — Miscellaneous publication, n° 349, 1946.
18. Schaffer, MacDonald (A. D.), Hall (W. J.) et Bunyea (H.). — *J. Amer. Vet. med. Ass.*, 1931, **79**, 236.

PIRHEMOCYTON CHAMÆLEONIS N. SP., PARASITE DES HÉMATIES DE *CHAMÆLEO LATERALIS* OBSERVÉ A MADAGASCAR

Par A. DODIN et E. R. BRYGOO (*)

Au cours de recherches de parasitologie comparée nous avons eu l'occasion d'examiner à l'Institut Pasteur le sang d'un caméléon (*Chamæleo lateralis* Gray 1831 assez répandu sur les Hauts Plateaux de Madagascar aux environs de Tananarive.

De 1954 à 1956 le sang de 25 spécimens fut examiné. En mars 1956 nous avons observé chez l'un d'eux des formations endoglobulaires qui nous ont semblé de nature parasitaire.

Description

Dans le sang périphérique prélevé à la queue de l'animal les éléments étaient abondants. Nous pouvons décrire les formes suivantes :

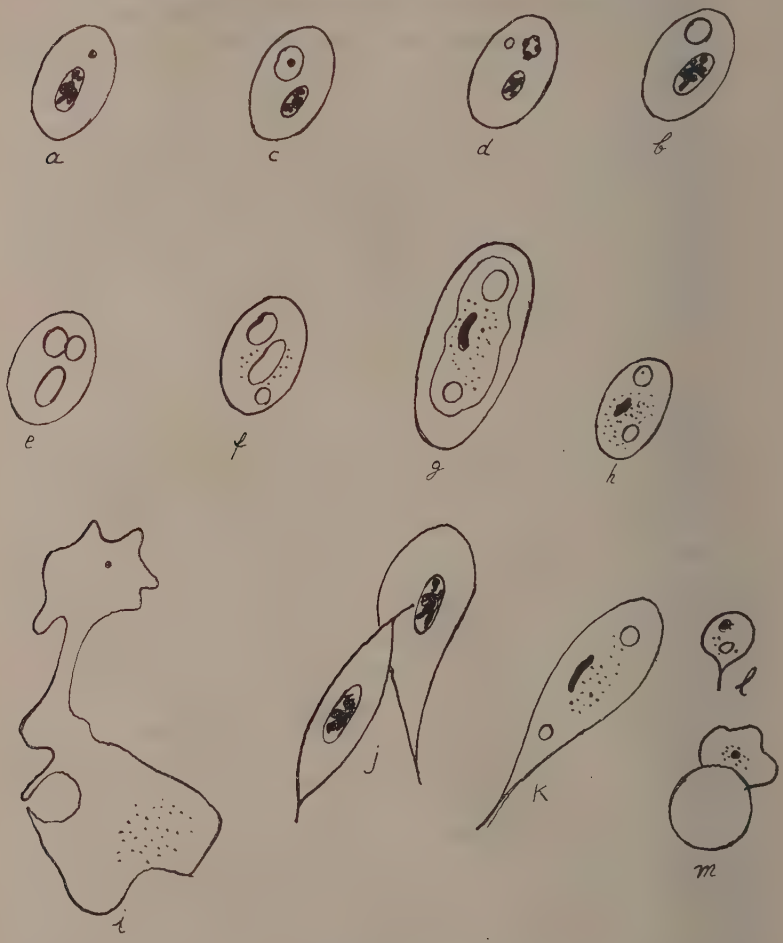
1° Un élément sphérique de 1/1.000 de millimètre, réfringent au microscope à contraste de phase, de couleur rose violacé et homogène après coloration au Giemsa, se situant en un point quelconque du cytoplasme de l'hématie *(a)*.

2° Un élément plus volumineux, d'un diamètre de 3 à 4/1.000 de millimètre. Cette masse présente une réaction de Feulgen positive, avec une structure interne variable suivant les hématies.

La chromatine peut être diffuse *(b)*, ou condensée en un point central *(c)* ou encore réunie en paquets marginaux donnant un aspect granuleux à la formation *(d)*. Au microscope électronique cette masse est imperméable aux électrons, photos 1-2. A ce stade la masse chromatinienne est toujours accompagnée par un globe réfringent, parfois incolore lorsqu'il est petit, le plus souvent prenant au Giemsa une couleur bleu-vert caractéristique. Cette masse globoïde très remarquable n'a pas montré de structure interne. Elle est Feulgen négative et sans structure au microscope électronique. Elle se trouve soit au contact de la masse chromatinienne *(e)*, soit au pôle opposé de l'hématie *(f)* sans qu'il soit possible de réunir ces deux éléments par une membrane ou une structure les isolant du cytoplasme globulaire.

(*) Séance du 11 juillet 1956.

3° Lorsque la masse chromatinienne a atteint un volume encore plus important, on voit apparaître dans le protoplasme de l'hématie des granulations fines, colorées en rouge par le Giemsa. Elles sont



Feulgen négatives mais présentent les réactions des peroxydases et des groupements sulfhydriles. L'hématie est alors déformée, soit augmentée de volume *(g)* soit au contraire diminuée *(h)*. Il semble que l'altération la plus importante porte sur le noyau qui se densifie et ne présente plus de structure interne.

Tous ces éléments étaient endoglobulaires soit sur les frottis de sang soit sur les empreintes d'organes.

Fig. 1. — Masse non perméable aux électrons
correspondant au noyau du parasite encoché par l'inclusion.
(Microscope électronique, 80 kW, fixation méthanol, frottis sur lame).

Fig. 2. — Hématie parasitée, voisine des formes « K » avec deux masses chromatiniennes et une inclusion. (Gr. 15.000 ×, microscope electronique).

4° On peut observer à côté d'une hématie éclatée le globoïde vert au contact d'une masse chromatinienne *(i)* rose violet très pâle. Feulgen positive. Le microscope électronique met en évidence des filaments allongés, renfermant des granulations.

5° Sur les lames obtenues par apposition d'organes on peut voir un aspect particulier *(m)* où le globoïde est accolé à une masse chromatinienne relativement dense, encochant le plus souvent celle-ci.

Ces cinq formes sont de beaucoup les plus nombreuses et il était possible de les retrouver en abondance sur tous les prélèvements. Mais il existait aussi des formes plus rares, de morphologie particulièrement intéressante. Certaines hématies se présentaient avec une forme effilée à l'un des pôles ou aux deux pôles de l'ellipse *(j)*. On sait que cette forme d'hématie *(j)* est parasitée par *Leucocytozoon*.

Certaines de ces hématies piriformes présentaient les trois éléments précédemment décrits : masse chromatinienne, inclusion verte, granulations, parfois le noyau de l'hématie ayant disparu l'ensemble à l'intérieur de la membrane de l'hématie se présentait comme un parasite flagellé *(k, l)*.

Evolution. Transmission

Le caméléon parasité vécut 9 jours puis il fut trouvé mort. Aucune conclusion ne peut être tirée de ce fait car nous n'avons pas encore réussi à conserver pendant beaucoup plus longtemps nos caméléons captifs. Nous avons pratiqué des examens histologiques des différents organes : moelle, foie, poumons, cerveau, œil, rate, rein, cœur, testicule, sans que cet examen ne nous apporte rien de nouveau en ce qui concerne les formations endoglobulaires.

Avant sa mort nous avons essayé le passage à 2 caméléons pour lesquels l'examen direct plusieurs jours de suite ne nous avait pas montré de formes endoglobulaires. L'un d'eux inoculé par voie intramusculaire est mort dans la nuit, l'autre pour lequel la transmission a été essayé par contact de queue à queue nous a donné un résultat favorable. Apparition le 4e jour de formes, *a*, *b*, *c*, *d*, l'évolution put être suivie 6 jours puis le caméléon mourut et la « souche » fut perdue.

Place dans la systématique

On connaît un parasite des globules rouges de *Chamæleo fischeri* de l'Ouest Africain étudié par Awerinzew en 1914. Pour Wenyon (1), ce parasite serait un Dactylosoma : *Dactylosoma amaniæ* (Wenyon, 1926), voisin des parasites des batraciens. Les formes que nous avons observées et que nous venons de décrire se rapprochent beaucoup de celles signalées d'une part par Chatton et Blanc (2) chez *Tarentola*

mauritanica et d'autre part par Brumpt et Lavier chez *Lacerta viridis* (3).

Chatton et Blanc ont particulièrement bien décrit le globoïde que nous avons rencontré. Brumpt et Lavier qui n'ont pas retrouvé les globoïdes ont décrit un aspect « leishmanoïde » déjà noté par Chatton et Blanc et ils ont obtenu à deux reprises la transmission. Chatton et Blanc estimant qu'il s'agissait d'un parasite, ont créé pour lui un genre nouveau : *Pirhemocyton tarentolæ* n. g., n. sp. ; Brumpt et Lavier admirent que leur « parasite » tout en étant différent de celui de Chatton et Blanc en était cependant très voisin. Ils ont créé une nouvelle espèce placée dans le genre Pirhemocyton : *Pirhemocyton lacertæ* n. sp.

Cependant R. Poisson (4) estime que la nature parasitaire des *Pirhemocyton* n'est pas absolument démontrée.

Les faits que nous avons observés : absence d'inclusion dans le sang des caméléons « sains », début de transmission, réactions histochimiques propres aux organismes vivants, nous incitent à penser qu'il s'agit bien d'un parasite endoglobulaire et nous proposons pour cette espèce nouvelle le nom de *Pirhemocyton chamæleonis* n. sp.

Résumé

Nous décrivons sous le nom de *Pirhemocyton chamæleonis* n. sp., un parasite des hématies de *Chamæleo lateralis* observé à Tananarive et présentant de grandes affinités morphologiques avec *Pirhemocyton tarentolæ* Chatton et Blanc 1914 et *Pirhemocyton lacertæ* Brumpt et Lavier 1935.

Laboratoires des Instituts Pasteur de la France d'Outre-Mer (M. Vaucel) *et de l'Institut Pasteur de Madagascar* (J. Courdurier).

Bibliographie

(1) Wenyon (C. M.). — *Protozoology*, 2 vol., 1926.
(2) Chatton (E.) et Blanc (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1914, **77**, 496-498 ; 1916, **79**, 39-45.
(3) Brumpt (E.) et Lavier (E.). — *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1935, **28**, 537-544.
(4) Poisson (R.) *in* Grassé (P. P.). — *Traité de Zoologie*, 1953, **1**, fasc. 2, 979. Masson, Paris.

(*) Nous remercions tout particulièrement M. le docteur L. Lamy, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, des conseils éclairés qu'il a bien voulu nous donner. Nous remercions également le docteur Colobert, Chef du laboratoire de bactériologie de la section technique de recherches et d'études du Service de Santé des Armées, Lyon et M. Ganne du même laboratoire grâce auxquels l'iconographie de cette note a pu être mise au point.

OBSERVATIONS SUR LA MALADIE DE CHAGAS

Par Hervé FLOCH et Suzanne BOULAN (*)

C'est en 1940 que nous avons rapporté notre premier cas de Maladie de Chagas en Guyane Française (1). La faible population guyanaise (28.000 h.) ne devait pas nous permettre, *a priori*, d'en diagnostiquer par la suite de nombreux autres.

En effet, c'est en 1942 seulement que nous relevions une seconde observation (2), puis une troisième en 1943 (3), deux nouvelles en 1946 (4), une autre en 1948 (5).

En 1955 nous avons eu l'occasion de porter le diagnostic d'un nouveau cas de Schizotrypanosomiase humaine à l'aide d'un xénodiagnostic et, en 1956, d'en enregistrer encore un autre cas (le huitième).

Ce sont ces deux dernières observations que nous allons maintenant résumer.

* * *

R... A..., âgé de 11 ans, du sexe masculin, est né à Iracoubo. Il entre à l'hôpital Jean-Martial, le 8 juillet 1955, dans le Service de médecine du docteur S. Boulan, pour un état fébrile qui dure depuis un mois et est accompagné d'anémie.

A son entrée le médecin traitant constate : une rate légèrement hypertrophiée, une température peu élevée ($38°5$), qui se révélera irrégulièrement oscillante, un pouls fuyant et rapide, un souffle cardiaque apexien d'origine anémique, des troubles digestifs (anorexie totale, constipation).

Le 3 août les examens de sang pratiqués à l'Institut Pasteur donnent les résultats suivants :

Recherche d'hématozoaires et de trypanosomes : négative.

Hématies : 2.100.000 ; anisocytose, poïkylocytose, polychromatophilie, très nombreuses hématies nucléées, pas d'hématies falciformes ; hémoglobine : 50 o/o.

Leucocytes : 10.500 ; formule leucocytaire : polyneutros 55 ; polyéosinos 4 ; monos 10 ; moyens monos 10 ; lymphos 21.

Une hémoculture (en aérobiose et en anaérobiose) pratiquée le 5 août restera négative, comme l'est le séro-diagnostic effectué le même jour (T. A. B. C., *Melitensis*, *Proteus* O et H Kingsbury, Metz et Syrie).

Un traitement à la Tifomycine est institué; il semble agir légèrement sur l'élément thermique.

Le 16 août on trouve au laboratoire :

Sang : 1.600.000 hématies, 50 o/o d'hémoblobine, 12.800 leucocytes ;

Intradermo-réaction à l'histoplasmine : négative ;

Urines : rien à signaler ;

Selles : présence d'œufs d'Ascaris et d'œufs de Trichocéphales.

Comme, au début d'août, on avait noté une conjonctivite droite qui

(*) Séance du 14 novembre 1956.

régressa rapidement alors que s'installait un léger œdème de la face, prédominant la région péri-orbitaire droite, on pratiqua, le 6 de ce même mois, un xéno-diagnostic à l'aide de 10 *Rhodnius prolixus* de notre élevage de laboratoire. Les déjections de ces insectes se revélèrent positives (nombreux trypanosomes métacycliques) le 10 septembre.

Un cobaye est inoculé le 14 septembre par les voies intrapéritonéale, oculaire et nasale, comme nous le faisons habituellement, à l'aide des déjections claires, riches en flagellés parasites, de ces réduves. Ce cobaye présente dans son sang des formes sanguines typiques de *S. cruzi*, le 8 octobre et meurt trois jours plus tard. Un second animal est alors inoculé le 14 octobre dans les mêmes conditions que le précédent ; on retrouve chez lui des formes sanguines typiques de *S. cruzi* le 18 novembre.

Dans l'intervalle fut institué, chez le malade, un traitement symptomatique de l'anémie hypochrome (fer, vitamine B_{12}, extraits hépatiques, transfusions).

L'anémie s'améliora indiscutablement. Le 2 septembre les examens cytologiques du sang donnent, en effet, comme résultats : hématies, 3.000.000 ; hémoglobine, 70 o/o ; leucocytes, 14.600. On note, en outre, une reprise progressive de l'appétit et une amélioration de l'état général.

Mais le 10 septembre, malgré les conseils médicaux, les parents retirent l'enfant de l'hôpital et nous n'avons pas eu de lui, depuis lors, de nouvelles précises.

Ce n'est, d'ailleurs, que quelques jours après l'exeat du petit malade que le résultat du xéno-diagnostic que nous avions pratiqué parvenait au médecin traitant.

* * *

R... H..., 12 ans, présente de la fièvre depuis plusieurs mois. Il entre à l'hôpital Jean-Martial le 15 janvier 1956 dans le Service de médecine du docteur S. Boulan.

A l'hôpital on constate : une fièvre irrégulière, une asthénie extrême, une splénomégalie modérée (rate perceptible à bout de doigts), une hépatomégalie importante (le foie dur et douloureux descend jusque dans la fosse iliaque droite, la sensibilité de l'organe entraîne une défense de la paroi et l'on songe, à l'entrée du malade à l'hôpital, à la possibilité d'un abcès hépatique).

On relève, de plus, des habitudes éthyliques : l'enfant buvait couramment du « tafia » et du vin ; le diagnostic fut même, de ce fait, un moment, aiguillé vers celui de cirrhose hypertrophique.

Les principaux examens de laboratoire pratiqués à l'Institut Pasteur de Cayenne donnent alors comme résultats :

Recherche d'hématozoaires et de trypanosomes (sang) : négative ;

Hématies : 3.700.000 ; hémoglobine : 70 o/o ;

Leucocytes : 9.600 ; formule leucocytaire : polyneutros 80, polyéosinos 1, monos 1, moyens monos 1, lymphos 17 ;

Hémoculture (en aérobiose et en anaérobiose) : négative ;

Séro-diagnostic (T. A. B. C., *Melitensis*, *Proteus* O et H de Kingsbury, Metz et Syrie) : négatif.

Progressivement apparaissent, pendant l'hospitalisation, une douleur cervicale dans la région du corps thyroïde, mais sans hypertrophie de celui-ci, et une bouffissure du visage.

Un xéno-diagnostic est pratiqué le 1er février 1956 à l'aide de 10 *Rhodnius prolixus* de notre élevage ; il donnera un résultat positif (présence de nom-

breuses formes métacycliques de *S. cruzi* dans les déjections des insectes gorgés sur le malade) le 15 du même mois. Un second xéno-diagnostic pratiqué le 10 mars, puis un troisième pratiqué le 13 mars, donnèrent eux aussi des résultats positifs.

Du point de vue cytologie sanguine, le 25 février 1956, on constate : hématies : 3.900.000 ; hémoglobine : 70 o/o ; leucocytes : 19.600 ; formule leucocytaire : polyneutros 82, polyéosinos 3, monos 1, moyens monos 5, lymphos 9.

On tente, prudemment, un traitement à la Rodopréquine : 1 comprimé par jour pendant une semaine.

La température tombe, mais, au bout de dix jours, elle remonte brusquement ; on constate alors des convulsions subintrantes, des hématémèses et le décès survient le 14 mars 1956 après trois mois d'hospitalisation.

* * *

Nous résumons ces deux nouvelles observations de Maladie de Chagas chez de grands enfants des « Communes » de la Guyane, pour montrer que cette affection est en réalité loin d'être rare en notre département sud-américain, surtout dans les villages de la côte ou de l'intérieur. Si ce diagnostic n'a été posé encore, jusqu'ici, que rarement (huit fois) en somme, c'est surtout en raison de notre faible population totale.

En général, en Guyane, il s'agit d'infections chroniques, ce que notre première observation ci-dessus corrobore avec celles que nous avons rapportées jusqu'ici.

Chez notre dernier malade l'affection a été plus grave que ce que nous constatons d'ordinaire. Il est vraisemblable que, chez lui, le fond éthylique a fortement aggravé le pronostic de la trypanosomiase.

La thérapeutique de la Maladie de Chagas est, on le sait, malheureusement encore bien décevante.

Il semble que la Primaquine (6) soit expérimentalement active, et plus que ne le sont certains antibiotiques qui ont été eux aussi recommandés telle l'Achromycine ou Puromycine (7).

Nous avons, de ce fait, cherché à traiter notre second malade par la Rodopréquine qui est, chimiquement, très voisine de la Primaquine, la plus récente des 8 amino-quinoléines.

En effet la Rodopréquine est un mélange (comprimés de 10 mg. au total) à parties égales de deux autres 8 amino-quinoléines : la Præquine, ou Plamochine (6-méthoxy-8-diéthylamino-propylamino-quinoléine), et la Rhodoquine (N-diéthylamino-isopentylamino-8-méthoxy-6-quinoléine).

Toutes ces 8 amino-quinoléines sont, on le sait, reconnues thérapeutiquement actives sur les formes sexuées de *Plasmodium falciparum* (8).

Nous pensons que cet essai thérapeutique mérite d'être poursuivi car si l'on sait (9) que les 8 amino-quinoléines sont quelquefois mal supportées (pouvant provoquer notamment, surtout chez les Noirs, des anémies hémolytiques) il faut reconnaître que notre malade était bien mal en point et que, chez lui, le traitement par la Rodopréquine a paru avoir rapidement un favorable effet, au moins sur l'élément fébrile de l'affection ; or nous sommes bien désarmés, jusqu'ici, répétons-le, devant la Schizotrypanosomiase humaine américaine.

Institut Pasteur de la Guyane Française
et Centre Hospitalier de Cayenne.

Bibliographie

(1) Floch (H.) et Tasqué (P.). — Un cas de maladie de Chagas en Guyane Française. *Bull. Soc. Path. exot.*, juin 1941, **34**, 4-7, 137.

(2) Floch (H.). — Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane Française en 1942. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 60, mai 1943.

(3) Floch (H.). — La maladie de Chagas en Guyane Française. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 164, novembre 1947.

(4) Floch (H.). — Deux nouveaux cas de maladie de Chagas en Guyane Française. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 162, septembre 1947.

(5) Floch (H.). — Maladie de Chagas. Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane Française en 1948. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 188, mars 1949, 70.

(6) Pizzi (P.), Prager (S.) et Knierim (T.). — Ensayos de quimioterapia de la enfermadad de Chagas experimental. XII. Accion de la puromicina sola y asociada à la primaquina. Bol. *Informaciones Parasitarias Chilenas*, **8**, oct.-déc. 1953, 4, 77-79.

(7) Sonntag (R.) et Kloetzel (J.). — Tratamento da infeccao experimental de camundongos pelo Tripanosoma cruzi com Achromicina. *Folia Clin. et Biol.* (Sao-Paulo), **20**, sept. 1953, 2, 133-138.

(8) Floch (H.). — Traitements prophylactiques et traitements suppressifs du paludisme. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 396, juin 1956.

(9) Floch (H.). — Le traitement suppressif du paludisme chez les immigrants en Guyane Française. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 397, juin 1956.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE COMPARATIVE DE *BIOMPHALARIA ADOWENSIS* BOURG. (BAILUNDO, ANGOLA) ET DE *BIOMPHALARIA PFEIFFERI* (KRAUSS) (SUD DO SAVE, MOÇAMBIQUE), PAR L'ANATOMIE DES ORGANES GÉNITAUX, CONSIDÉRANT LES DEUX ESPÈCES DU POINT DE VUE DES CARACTÈRES CONCHYLIOLOGIQUES

Par J. Fraga de AZEVEDO et Lidia de MEDEIROS (*)

Considérations générales

Tout le monde sait que la systématique des mollusques, en particulier la systématique des *Planorbidæ* continue à faire l'objet de préoccupations constantes de la part des malacologistes du monde entier. Jusqu'à présent, la plupart des travaux publiés traitant de cette question se basent exclusivement sur les caractères conchyliologiques et il n'existe encore que très peu de travaux publiés sur l'anatomie interne des animaux en question.

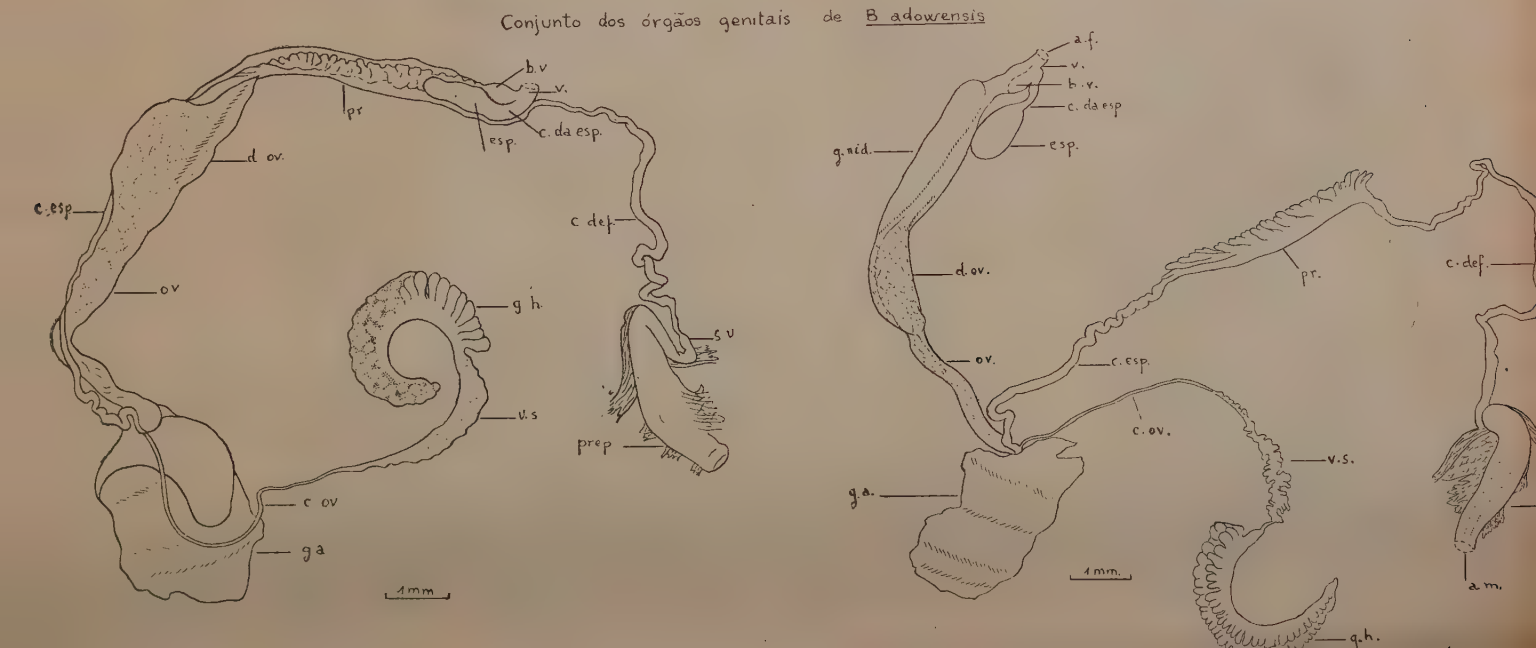
Toutefois, parmi les rares études effectuées jusqu'à cette date, dans ce domaine, il est juste de mentionner la monographie de Baker (1945) sur la famille *Planorbidæ*, où l'auteur a cherché à réunir le plus grand nombre possible d'éléments qui lui ont permis d'élaborer la première clef de classification, dans laquelle, à côté de caractères conchyliologiques, nous trouvons déjà des caractères anatomiques. Aujourd'hui, cette clef de classification ne satisfait plus à l'état actuel de nos connaissances dans cette matière. C'est pourquoi, à la lumière de nouveaux éléments et des nouveaux perfectionnements de la technique, il importe de la modifier afin de l'adapter aux circonstances actuelles. Par la suite, différents travaux ont déjà été publiés sur la question, leurs auteurs suivant, dans leurs lignes générales, la même orientation qui a été adoptée antérieurement par Baker.

Tous contribuent plus ou moins à éclaircir quelques points obscurs ou à amplifier, grâce à la connaissance de l'anatomie de nouvelles espèces, la magnifique monographie de cet auteur.

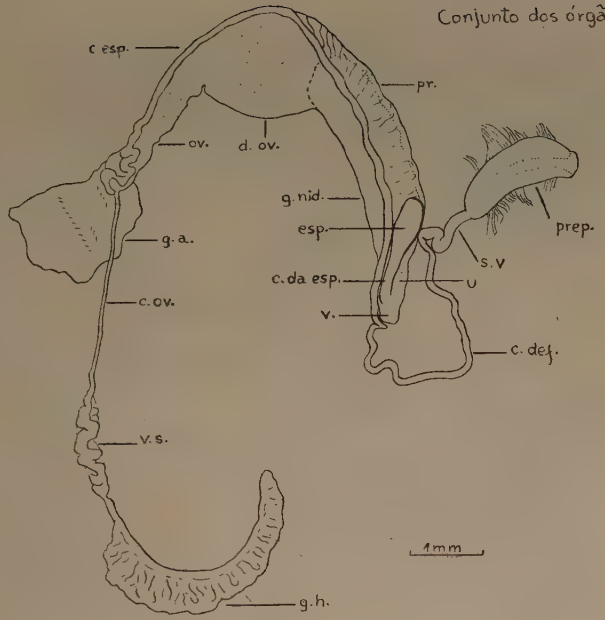
(*) Séance du 19 octobre 1956.

Fig. 2. — Ensemble des organes génitaux de *B. adowensis* (Bourg.) et de *B. pfeifferi* (Krs.)

a. f., ouverture féminine.
a. m., ouverture masculine.
b. v., bourse du vagin.
c. da esp., canal de la spermatique.
c. déf., canal déférent.
c. esp., canal spermatique.
c. ov., canal ovispermatique.
d. ov., bourrelet de l'oviducte.
esp., spermatèque.
g. a., glande d'albumine.
g. h., glande hermaphrodite.
g. nid., glande nidimentaire.
ov., oviducte.
pr., prostate.
prép., prépuce.
s. v., fourreau du pénis.
u., utérus.
v., vagin.
v. s., vésicule séminale.



Conjunto dos órgãos genitais de B. pfeifferi



a.f. – abertura feminina
a.m – » masculina
b.v. – bolsa da vagina
c. da esp. – canal da espermática
c. def. – canal deferente
c. esp. – canal espermático
c. ov. – » ovispermático
d. ov. – dilatação oviduto
esp. – espermática
g. a. – glândula albumen
g. h. – gl. hermafrodita
g nid – gl. nidimental
ov. – ovário
pr. – próstata
prep – prepúcio

Etude anatomique et comparative des deux espèces de « Planorbidæ » africaines

Par le présent travail, nous nous proposons d'apporter une contribution à la systématique des *Planorbidæ* par l'étude détaillée des organes génitaux de deux espèces africaines jusqu'à présent insuffisamment étudiées. Il s'agit de la *Biomphalaria adowensis* et de la *Biomphalaria pfeifferi*, la première recueillie à Bailundo (Angola) et la seconde dans le Sud do Save (Moçambique). Nous avons fait notre détermination en comparant les coquilles respectives avec les descriptions et les dessins de Connolly (1939), de Pilsbry et Bequaert (1927), de Baker (1945) et de Mandahl-Barth (1954). Les descriptions respectives coïncident parfaitement avec celles de nos coquilles; cependant, si nous comparons entre elles les coquilles de nos deux exemplaires, à l'exception de la grosseur, qui n'est pas caractéristique, il nous semble qu'elles appartiennent à une même espèce (fig. 1) (Planche III).

Nous avons procédé ensuite à leur étude anatomique, en nous attardant spécialement à l'étude des organes génitaux où, jusqu'à présent, l'on a trouvé le plus grand nombre de caractères spécifiques. Nous avons procédé à l'étude de 25 exemplaires de chacune des espèces et nous avons constaté (fig. 2) que chez la *Biomphalaria adowensis* le rapport de longueur glande nidimentaire-oviducte est disproportionné, l'oviducte étant sensiblement plus long, tandis que chez la *B. pfeifferi* le rapport entre ces mêmes longueurs est approximativement unitaire. De même, la dilatation de l'oviducte chez le *B. pfeifferi* est plus accusée, et tandis que chez cette espèce le canal spermatique est disposé extérieurement le long de l'oviducte, chez la *B. adowensis* la partie dilatée de l'oviducte est formée par deux surfaces laminaires enroulées de manière à ce que leurs bords se touchent, de même que chez la *B. pfeifferi;* mais, chez la première, une *portion du canal spermatique passe sur ces surfaces.*

Nous avons isolé ensuite le complexe pénien, la prostate et la vésicule séminale, afin de procéder à leur étude détaillée. La figure 3 représente le complexe pénien des deux espèces. Nous avons constaté que, tandis que chez la *B. adowensis* il y a deux muscles rétracteurs bien individualisés, chez la *B. pfeifferi* il n'y en a qu'un et qu'il existe chez cette dernière un réseau beaucoup plus vaste de muscles extenseurs qui, auprès du *sac vergique*, se différencient en un second muscle rétracteur. Sur la figure 4, nous avons représenté le prépuce ouvert longitudinalement pour montrer les deux piliers et le sphincter. Ici également nous notons

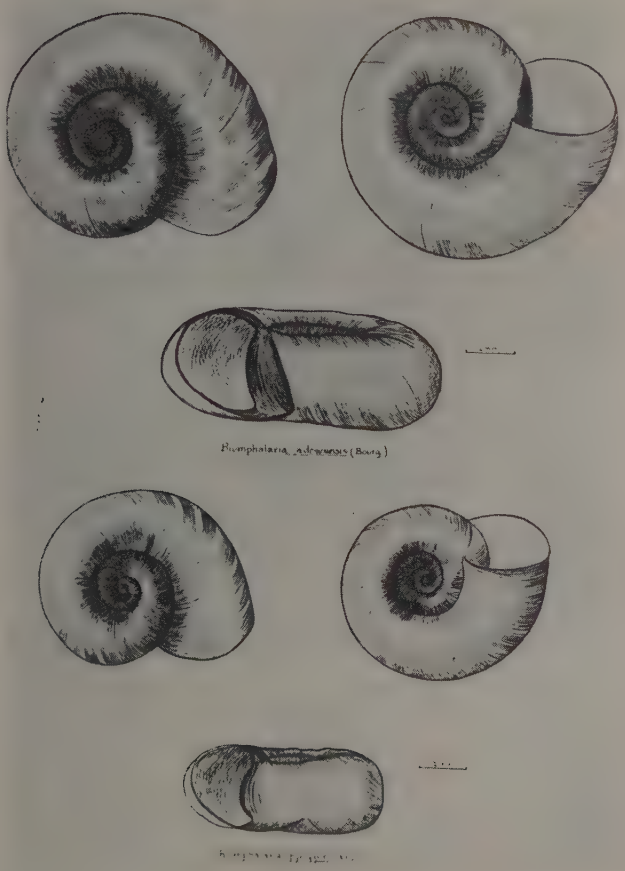


Fig. 1. — Coquilles de *Biomphalaria adowensis* (Bourg.) et de *B. pfeifferi* (Krs).

que chez la *B. adowensis* les deux piliers sont beaucoup plus forts et plus longs que chez la *B. pfeifferi* et que chez cette dernière, le sphincter est beaucoup plus développé.

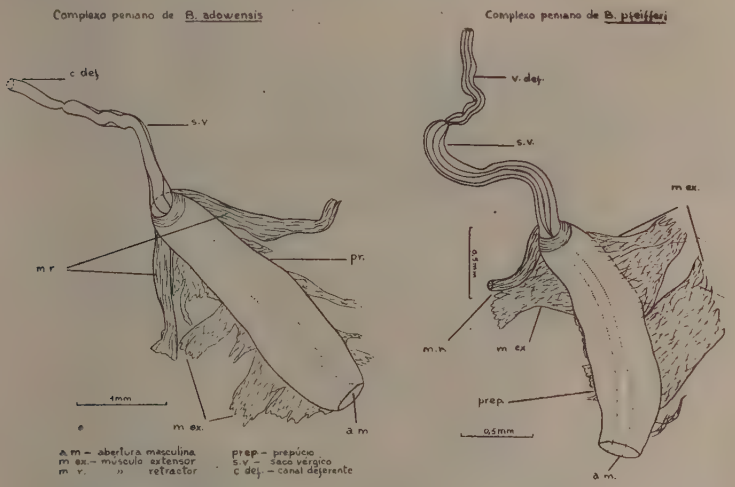


Fig. 3. — Prépuce et fourreau du pénis de *B. adowensis* et de *B. pfeifferi*.

u. m., ouverture masculine ; *m. ex.*, muscle extenseur ; *m. r.*, muscle rétracteur ; *prep.*, prépuce ; *s. v*, fourreau du pénis ; *c. def.*, canal déférent.

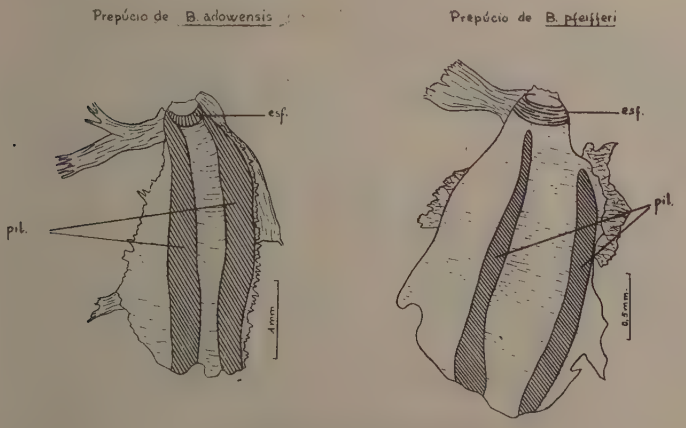


Fig. 4. — Prépuce de *B. adowensis* et de *B. pfeifferi*.

esp, sphincter ; *pil.*, pilaster.

En ce qui concerne le pénis, et particulièrement son extrémité antérieure (fig. 5 et 6), nous ne notons aucune différence spécifique.

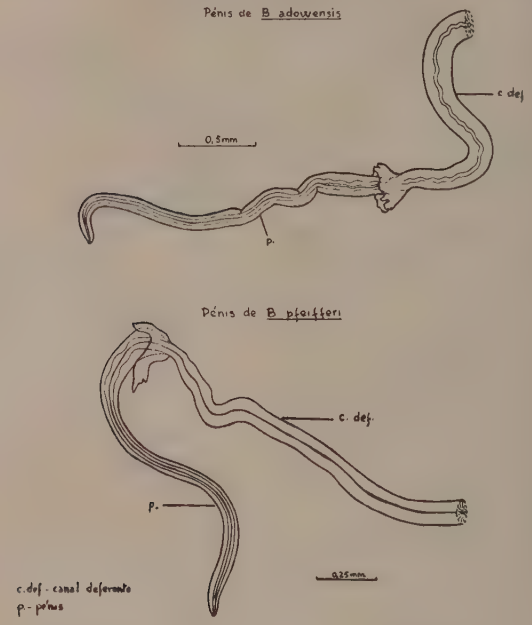


Fig. 5. — Pénis de *B. adowensis* et de *B. pfeifferi*. *c. def.*, canal déférent ; *p.*, pénis.

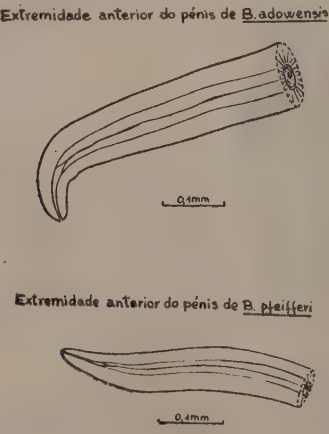


Fig. 6. — Extrémité antérieure du pénis de *B. adowensis* et *B. pfeifferi*.

Sur la figure 7 nous avons représenté les vésicules séminales respectives. Ici également, la différence est flagrante. La *B. adowensis*

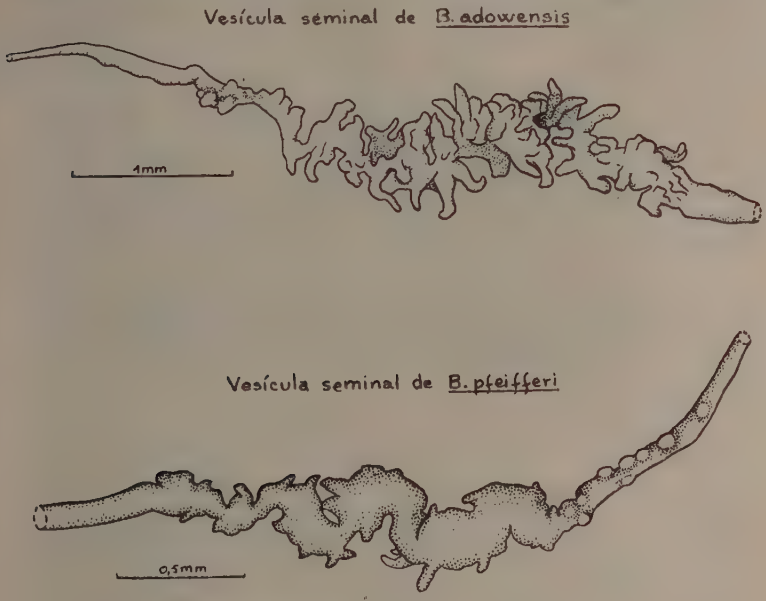


Fig. 7. — Vésicule séminale de *B. adowensis* et de *B. pfeifferi*.

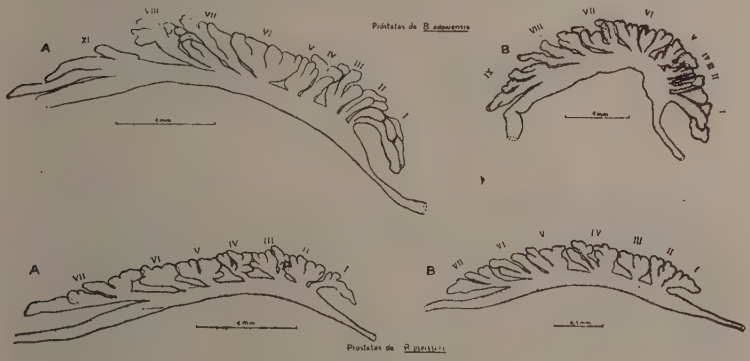


Fig. 8. — Prostates de *B. adowensis* et de *B. pfeifferi*.

présente un plus grand nombre de digitations et un canal central beaucoup plus fin que la *B. pfeifferi*. La prostate (fig. 8 A et 8 B)

présente chez la *B. adowensis* 9 diverticules très ramifiés qui, dans cette même espèce, suivent approximativement un plan général de formation, différent de celui que l'on note chez la *B. pfeifferi* (fig. 8 A et 8 B) où les diverticules sont au nombre de 7 et moins ramifiés.

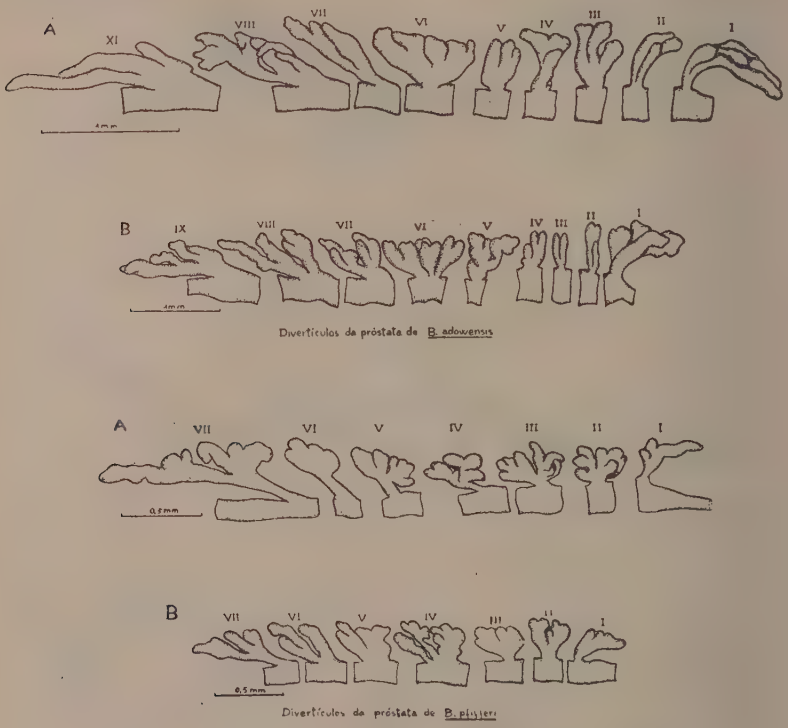


Fig. 9. — Digitations des prostates de *B. adowensis* et de *B. pfeifferi*.

Ici également, on peut constater dans les ramifications des différents diverticules un plan général d'organisation. Pour terminer, nous présentons sur la figure 9 les diverticules isolés de chacune des prostates des espèces étudiées, où l'on peut apprécier plus facilement la forme et la disposition des ramifications respectives.

Conclusions

Des observations que nous avons faites sur les exemplaires étudiés, nous avons pu conclure en toute certitude qu'il s'agit en effet de deux espèces distinctes d'un même genre, *Biomphalaria*,

étant donné que les différences de caractères que nous avons observées entre les deux espèces sont, à ce qu'il nous semble, trop opposées et trop constantes pour qu'elles puissent être considérées comme une simple variation individuelle ou comme dues seulement à l'influence des liquides conservateurs.

Résumé

Les auteurs procèdent à l'étude anatomique des organes génitaux de la *B. adowensis* (Bourg.), recueillie à Bailundo (Angola) et de la *B. pfeifferi* (Krs) recueillie dans le « Sud do Save » (Moçambique).

Ils font la comparaison des organes respectifs et examinent en concluant en faveur de sa séparation scientifique l'espèce recueillie en Angola.

Bibliographie

Baker (F. C.). — The Molluscan Family Planorbidae. University of Illinois Press, 1945.

Connolly (M.). — The non-marine Mollusca of Portuguese east Africa. *Trans. Roy. Soc. South Africa*, 1925, **12**, 3.

Connolly (M.). — A Monographic Survey of South African Non-marine Mollusca. *Ann. of the South African Museum*, 1939, **33**, 1.

Pilsbry (H. A.) et Bequaert (J.). — The Aquatic Mollusks of the Belgian Congo, with a Geographical and Ecological Account of Congo Malacology. *Bull. of the Ann. Mus. of Nat. Hist.*, 1927, **53**, 2, 69-602.

Ranson (G.) et Cherbonnier (G.). — Note sur trois Planorbes Africans : *Planorbis pfeifferi* Krauss, *Planorbis adowensis* Bourguignat, *Planorbis ruppellii* Dunker. *Bull. Mus. Nat. d'Hist. Nat. de Paris*, 1952, **24**, 1, 206-212.

PRÉSENCE DE *GLOSSINA MEDICORUM* AUSTEN, 1911 AU GABON (AFRIQUE ÉQUATORIALE FRANÇAISE)

Par L. MAILLOT (*)

Parmi les envois de glossines qui nous sont adressés à Brazzaville par les divers secteurs du S. G. H. M. P. (Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie), récemment nous sont parvenues en provenance du district de Mayumba, sur la côte du Gabon, deux glossines (un mâle et une femelle), du sous-genre *Austenina* Townsend,

(*) Séance du 14 novembre 1956.

que nous avons reconnues comme appartenant à l'espèce *Glossina medicorum* Austen 1911.

Par leur aspect extérieur ces mouches sont conformes à la description classique, dont nous retiendrons surtout la coloration générale claire et la longueur des palpes qui égale exactement la largeur de

Fig. 1. — Répartition géographique de *Glossina medicorum*.

la tête ; de légères différences sont constatées entre l'exemplaire mâle et l'exemplaire femelle, ce dernier est un peu plus grand et un peu plus foncé, mais il ne s'agit peut-être là que de variations individuelles.

A l'examen des genitalia, le mâle présente des harpes en forme de feuilles, caractéristiques de l'espèce ; il en est de même pour la forme du lobe médian inférieur ; chez la femelle le signum très incurvé n'a pu être complètement aplati, et ne reproduit qu'imparfaitement l'aspect classique en forme de flacon ; des taches noires à la partie

supérieure de la préparation correspondent à des masses chitineuses, que nous avons quelquefois observées au niveau du signum de différentes espèces (*Gl. tabaniformis* le plus souvent), Vaucel (15) a signalé des épaississements chitineux analogues chez des glossines (*Gl. tabaniformis* et *Gl. haningtoni*) du Cameroun Français. Les plaques dorsales présentent la forme très particulière à cette espèce (12).

Nos deux exemplaires de *Glossina medicorum* ont été capturés au Gabon à 3 semaines d'intervalle (le 6 et le 29 novembre 1955), en deux endroits séparés par une centaine de kilomètres ; la femelle a été prise le plus au Nord, à Yéyéna (dont les coordonnées sont approximativement 10°26′ de longitude Est et 3°01′ de latitude Sud) à 50 km. environ de Mayumba, à 2 km. de la boucle Sud de la Nyanga, dans la plaine Ouanga, à la limite d'une zone forestière marécageuse au Nord et au Nord-Est de cet endroit ; l'exemplaire mâle a été capturé le plus au Sud, à la Pointe Banda, à 55 km. au Sud de Mayumba et 35 km. au Nord de Conkouati (les coordonnées géographiques étant approximativement : 11°00′ de longitude Est et 3°40′ de latitude Sud), également un peu au delà d'une zone forestière.

Glossina medicorum a été considérée par tous les auteurs avant les observations de Nash et Davey (5) en 1951 et de Nash (6) en 1953, comme une espèce rare, mal connue et dont le rôle en tant que vecteur de trypanosomes était négligeable. Vilain (14) en fait une espèce rarissime et relève sur 120.000 déterminations de glossines faites en Afrique Occidentale Française, de 1940 à 1947, seulement 16 *Gl. medicorum*. Patton (9) écrit « practically nothing is known of its habits. It is not an important carrier of trypanosomes... » Gashen déclare à ce sujet (4) « on n'a pas signalé de trypanosomiases humaine ou animale transmises par cette glossine ».

Les observations de Nash et Davey (5), de Nash (6) modifient beaucoup ces conceptions : en Nigeria (6) plus d'une centaine de *Gl. medicorum* ont été capturées en 5 jours 1/2 ; et 14 0/0 des mouches de cette espèce examinées étaient porteuses de trypanosomes du groupe *congolense* ou du groupe *cazalboui-vivax*. Par les habitudes de la mouche les auteurs (5) expliquent l'apparente rareté de cette espèce et suggèrent qu'elle est plus largement répandue qu'on ne pourrait le croire de prime abord.

Cette espèce se rencontre en forêt (4) (14), plutôt dans la forêt modifiée ou secondaire (6), en savane boisée (14), dans les galeries forestières épaisses (4), d'où elle peut néanmoins s'éloigner à la poursuite du bétail (16), elle semble être assez hygrophile, plus hygrophile que *Gl. fusca* avec laquelle elle coexiste (6). Les lieux de capture, en particulier ceux indiqués par Vilain (14) en Côte-d'Ivoire

et en Haute-Volta, semblent plutôt localiser cette espèce à la limite de la grande forêt.

Du point de vue répartition géographique *Glossina medicorum* est principalement une glossine de l'Afrique Occidentale (4) (16), Libéria, Guinée, Côte-d'Ivoire (2) (13) (14), Haute-Volta (14), Gold Coast, Dahomey (13) et Nigeria (5) (6). Par ailleurs un exemplaire a été déterminé à l'île Principe à la latitude de la Guinée Espagnole au Nord-Ouest du Gabon. Signalons enfin que Pires (10) a, en Angola, déterminé un exemplaire femelle, mais seulement d'après les caractères extérieurs, capturé sur le Rio Luinha et la voie ferrée Luanda-Malanjé, soit à quelque 700 km. à vol d'oiseau de la Pointe Banda au Gabon. A ce propos Cambournac, Pandara et Pena (2) font observer que cette détermination mériterait d'être confirmée par l'examen d'autres exemplaires, en particulier par l'examen des genitalia.

En résumé, l'espèce *Glossina medicorum* vient d'être déterminée en Afrique Equatoriale Française, cette espèce si l'on excepte la détermination de l'île Principe et celle moins certaine de l'Angola, était connue comme une glossine de l'Afrique Occidentale, il est possible, que suivant les hypothèses de Nash et Davey, son aire de répartition dans l'Afrique Tropicale soit plus étendue et moins discontinue que ne pourrait le faire supposer l'ensemble des déterminations faites jusqu'à ce jour.

Institut Pasteur de Brazzaville
et Institut d'Etudes Centrafricaines (O. R. S. T. O. M.)

Bibliographie

1. Austen (E. E.). — A handbook of the tsetse flies (*genus Glossina*). London, *British Museum* (*Nat. Hist.*), 1911.
2. Bouet (G.) et Roubaud (E.). — Répartition des Glossines à la Côte-d'Ivoire in *Bull. Soc. Path. exot.*, 1917, **10**, 37-39.
3. Cambournac (F. J. C.), Gandara (A. F.) et Pena (A. J.). — Contribuiçao para a elaboraçao da carta de glossinas em Angola (I. Glossinas da Provincia de Congo) in *Anais de Instituto de Medicina Tropical*, 1955, **12**, 337.
4. Gaschen (H.). — Les Glossines de l'Afrique Occidentale Française. *Acta Tropica*, Supplementum 2, 1945.
5. Nash (T. A. M.) et Davey (J. T.). — The resting habits of *Glossina medicorum*, *G. fusca* and *G. longipalpis* in *Bull. Ent. Res.*, 1951, **41**, 153-155.
6. Nash (T. A. M.). — Some observations on resting tsetse flies populations and evidence that *Glossina medicorum* is a carrier of trypanosomes in *Bull. Ent. Res.*, 1953, **43**, 33-36.

7. Newstead (R.). — On the genital armature of the male of *Glossina medicorum* Austen and *Glossina tabaniformis* Westwood in *Bull. Ent. Res.*, 1911, **2**, 107.
8. Newstead (R.), Evans (A.) et Potts (W. H.). — Guide to the study, of tsetse flies. *Liverpool Sch. trop. Med., Mem.* (New series), 1924, n° 1.
9. Patton (W. S.). — A revision of the species of the genus *Glossina* Wiedemann based on a comparative study of the male and female terminalia, *G. medicorum* in *Ann. of Trop. Med. et Paras.*, 1936.
10. Pires (F. A.). — Contribuiçao para o estudo das glossinas de Angola in *Moçambique*, 1948, **53**, 141-142.
11. Potts (W. H.). — Distribution of tsetse species in Africa. Map compiled and drawn by Directorate of Colonial Survey from information collated by W. H. Potts Chief-Entomologist., 1954.
12. Potts (W. H.). — A new tsetse fly from the British Cameroon in *Ann. of Trop. Med. and Paras.*, 1955, **49**, 223, fig. 3.
13. Roubaud (E.). — Supplément à la répartition et à la variation géographique des Glossines in *Bull. Soc. Pat. exot.*, 1913, **6**, 347-350.
14. Vilain (P.). — De la répartition géographique des Glossines en Afrique Occidentale Française in *Bull. Méd. d'A. O. F.*, 1948, **5**, 107-116.
15. Vaucel (M.). — Glossines du Cameroun Français in *Rev. Sc. Méd. Afr. Franç. libre*, 1943, **2**, 97-100.
16. Zumpt (F.). — Die tsetse fliegen. Jena, G. Fischer, 1936.

RONGEURS ET PUCES EN NOUVELLE-CALÉDONIE

Par P. GRENIER et J. RAGEAU (*)

M. le docteur Girard, Chef du Service de la Peste à l'Institut Pasteur de Paris, avait attiré notre attention dès 1954 sur l'intérêt d'une enquête entomologique concernant la transmission de la peste en Nouvelle-Calédonie.

En parcourant la littérature déjà importante consacrée à cette redoutable affection dans la grande île de 1900 à 1942, notamment les revues d'ensemble publiées récemment par Sanner (1950) et par Tivollier (1950), nous avons été frappés par l'absence de renseignements sur les vecteurs et réservoirs de virus.

Les puces paraissent n'avoir jamais été étudiées en Nouvelle-Calédonie et dépendances : aucune espèce n'est mentionnée dans l'ouvrage exhaustif de Hopkins et Rothschild (1953). Les auteurs ne semblent pas non plus avoir identifié les rongeurs réservoirs éventuels du bacille de Yersin.

Nous possédons cependant une liste des mammifères et, en particulier, des rongeurs de Nouvelle-Calédonie grâce au travail de Revilliod (1914) publié dans *Nova Caledonia* par F. Sarasin et

(*) Séance du 14 novembre 1956.

J. Roux. Rappelons que cette île ne possède pas de mammifères autochtones à l'exception de Chiroptères : Roussettes (*Pteropus*) et chauves-souris (*Miniopterus*, etc.) et d'un Sirénien, le Dugong (*Halicore dugong* Erxleben).

Les seuls rongeurs sauvages sont des rats et souris d'importation vraisemblablement polynésienne et européenne : *Rattus exulans* (Peale) : le rat maori, le seul que chassent et consomment les indigènes. Il vit dans les cocoteraies souvent loin des lieux habités et ne devient pas domestique. Actuellement, il semble devenu rare en Nouvelle-Calédonie et nous ne l'avons pas personnellement capturé.

Rattus rattus rattus (L.) : le rat noir cosmopolite et sa sous-espèce *Rattus rattus alexandrinus* (Geoffroy) : le rat d'Alexandrie (à ventre blanc). Extrêmement commun dans toute l'île, il se nourrit de noix de coco dans la nature mais se réfugie également dans les greniers, surtout par temps de pluie. C'est l'espèce de rat que l'on capture le plus communément par piégeage. Presque tous les exemplaires que nous avons disséqués avaient l'intestin bourré d'Acanthocéphales : *Moniliformis dubius* dont les hôtes intermédiaires sont des blattes du genre *Periplaneta.*

Rattus norvegicus (Berkenhout) : le rat gris ou surmulot. Cosmopolite, il infeste fréquemment les maisons, entrepôts, magasins, etc. habitant de préférence les caves, égouts, trous à la base des murs, etc.

Mus musculus canacorum Revilliod : cette variété de souris, décrite de Nouvelle-Calédonie et, d'ailleurs, très voisine de la souris domestique cosmopolite, est extrêmement répandue dans les maisons et leurs abords.

Une étude récente sur les rongeurs de Nouvelle-Calédonie a été publiée par J. Barrau (1950).

D'autres mammifères introduits par la colonisation sont redevenus sauvages en Nouvelle-Calédonie où y vivent en semi-liberté. Citons, outre les chiens, chats, porcs, bœufs, chèvres, le cerf *Rusa unicolor* Kerr qui était devenu un fléau par sa pullulation avant la deuxième guerre mondiale.

Sur les chiens et les chats, la seule espèce d'Aphaniptère que nous avons obtenue est *Ctenocephalides felis felis* (Bouché). Cette puce, très commune partout et qui passe fréquemment sur l'homme, est la seule que nous connaissions sur ce dernier hôte en Nouvelle-Calédonie. Elle ne demeure du reste pas sur lui et il est rare que les Calédoniens se plaignent des puces, sauf lorsqu'ils vivent au contact d'animaux infestés. Nous l'avons observée une fois sur *Rattus rattus alexandrinus.*

La puce « humaine » : *Pulex irritans* L. a vraisemblablement été introduite à de nombreuses reprises dans la grande île. Elle ne semble pas s'y être établie.

Sur les rats (*Rattus r. alexandrinus* et *R. norvegicus*) nous récoltons régulièrement à Nouméa l'espèce cosmotropicale : *Xenopsylla cheopis* Rothschild, vecteur classique de la peste portuaire ou urbaine, qui a été très probablement responsable des épidémies de peste en Nouvelle-Calédonie. Les deux espèces de rats citées ont pu constituer le réservoir de virus et entretenir l'endémie sous une forme latente entre deux poussées épidémiques.

Le nombre de *Xenopsylla* par rat varie de un à trois à Nouméa (Anse Vata) dans nos stations de piégeage : grenier de notre bungalow, salle d'élevage de notre laboratoire, magasin, garage. Sur quinze *R. alexandrinus* et deux *R. norvegicus*, la moyenne des *Xenopsylla* était de *deux par rat*. Aucune puce n'a été observée sur une trentaine de souris examinées aussitôt après capture. Notons que les puces quittent leur hôte très rapidement après sa mort : aussi avons-nous épucé nos rongeurs dès le déclenchement du piège.

Comme autres ectoparasites, nous avons identifié le pou du rat : *Polyplax spinulosa* Burmeister, particulièrement abondant sur de jeunes *Rattus alexandrinus* et des Acariens *Lælaptidæ*. Les souris hébergent presque toutes de nombreux acariens : *Bdellonyssus*, *Lælaps*, etc.

L'un d'entre nous a publié par ailleurs (J. Rageau, 1956) la liste des ectoparasites de mammifères actuellement connus des territoires français du Pacifique Sud.

*
* *

L'épidémiologie de la peste en Nouvelle-Calédonie présente des caractères bien particuliers :

— absence de mammifères autochtones pouvant constituer un réservoir de virus ;

— existence de deux espèces de rongeurs seulement, susceptibles d'héberger *Pasteurella pestis* : *Rattus rattus* (et sa variété *alexandrinus*) et *R. norvegicus* ;

— existence d'une seule espèce de puce de rat qui puisse être incriminée dans la transmission : *Xenopsylla cheopis*. L'autre espèce connue de Nouvelle-Calédonie : *Ctenocephalides felis felis* paraît accidentelle sur le rat et même sur l'homme.

La dernière épidémie de peste en Nouvelle-Calédonie remonte à 1941 et est citée dans la monographie de Pollitzer (version française par Girard, 1954) : 9 cas avaient été reconnus à Goro-Touaourou (à 45 km. à l'Est de Nouméa) dont 8 parmi les élèves de la Mission catholique ; 3 autres cas furent observés à Saint-Louis, dont 1 de peste pulmonaire qui décéda. D'après des renseignements oraux recueillis sur place, certains de ces enfants auraient manipulé des cadavres de rats (vraisemblablement pesteux) et il est permis de

supposer que les *Xenopsylla cheopis* parasitant ces rongeurs ont assuré, de façon très classique, la transmission de la maladie.

S'il semble difficile d'admettre que le bacille pesteux a été réintroduit de l'extérieur dans chaque épidémie en Nouvelle-Calédonie de 1899 à 1914, on peut se demander si les cas de 1941 sont dus à une réimportation ou si la peste a couvé entre les deux guerres sous forme enzootique. Le problème de la conservation du virus entre deux poussées reste donc à résoudre.

Nous espérons que les renseignements entomologiques et mammalogiques données plus haut apporteront quelque aide de cette importante question, mais le fait essentiel serait l'isolement d'une souche de *Pasteurella pestis* à partir de rats dans des foyers actuellement latents.

Un service de dératisation dépendant du Bureau Municipal d'Hygiène de Nouméa n'a pu nous fournir de rongeurs pour recherche de puces et autopsies.

Les navires de commerce amarrés au quai ne sont munis qu'exceptionnellement de disques ou rondelles métalliques (pare-rats), cependant réglementaires dans les ports.

Signalons enfin, d'après Sanner (1950), que plusieurs cas de typhus murins sont diagnostiqués chaque année en Nouvelle-Calédonie. Or, cette rickettsiose peut être transmise par les puces des rats.

Résumé

En Nouvelle-Calédonie ni le réservoir de virus animal, ni le vecteur de la peste n'ont été identifiés au cours des épidémies (1899 à 1941).

Deux espèces de rongeurs cosmopolites ont pu jouer un rôle dans l'épidémiologie de cette affection : *Rattus rattus* et sa variété *alexandrinus* et *R. norvegicus*.

Le vecteur a été vraisemblablement *Xenopsylla cheopis*, la seule autre espèce de puce actuellement connue de cette île étant *Ctenocephalides felis felis*.

Le problème de la conservation du virus pesteux entre deux épidémies reste posé.

Institut Pasteur de Paris
et Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer
(Institut Français d'Océanie).

Bibliographie

Barrau (J.). — La lutte contre les rats en Nouvelle-Calédonie. *Rev. agric. N. Calédonie*, N. série, 1950, **12**, 11, 4-6.

Collin (L.). — Petite épidémie de peste en Nouvelle-Calédonie. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1913, **6**, 660-663.

Hopkins (G. H. E.) et Rothschild (M.). — An illustrated catalogue of The Rothschild collection of fleas. *Brit. Mus. (Nat. Hist.)*, 1953, 1, 259.

Nicolas (C.). — A propos d'une petite épidémie de peste en Nouvelle-Calédonie. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1911, 4, 31-35.

Nicolas (C.). — A propos de la peste en Nouvelle-Calédonie. *Ibid.*, 1915, 8, 422-425.

Pollitzer (R.). — La peste. *Org. Mond. Santé.* Monogr. nº 22. Version française par G. Girard, 1954, 56.

Rageau (J.). — Inventaire des Arthropodes d'intérêt médical et vétérinaire dans les territoires français du Pacifique Sud. *Communication au X^e Congrès International d'Entomologie*, Montréal, août 1956.

Revilliod (P.), Sarasin (F.) et Roux (J.). — Les Mammifères de la Nouvelle-Calédonie. *Nova Caledonia A. Zoologie*, 1914, 1, 4, 341-368.

Sanner (L.). — Essai de géographie médicale de la Nouvelle-Calédonie. *Bull. Assoc. méd. N. Cal.*, nº spécial, 1950, 116.

Tivollier (M.). — Notes historiques sur la peste en Nouvelle-Calédonie. *Ibid.*, 1950, 13, 60-67.

Discussion.

G. Girard. — Je ne pense pas que la petite épidémie de 1941 soit imputable à un apport extérieur de virus qui n'eût pu se faire que par voie maritime en Nouvelle-Calédonie. Il doit s'agir d'un réveil du foyer endémique qui s'est manifesté à plusieurs reprises entre 1898 et 1918.

Ce territoire, du fait de sa situation insulaire et de la pauvreté de sa faune, est tout particulièrement favorable aux recherches qui sont de nature à nous éclairer sur les modalités de persistance du virus pesteux durant les périodes silencieuses que traversent les foyers d'endémie. A ce propos, l'attention doit être retenue non seulement sur les animaux réservoirs de virus, mais encore sur la qualité de ce virus lui-même qui pourrait n'être pas décelé par les méthodes classiques de dépistage, mais par des techniques nouvelles sur lesquelles nous ne saurions insister ici.

MICROÉLECTROPHORÈSE DE L'HÉMOLYMPHE DU POU (*PEDICULUS HUMANUS*)

Par Ch. SÉRIÉ, M. OVAZZA et R. GUTFREUND (*)

L'étude de l'hémolymphe de poux *(Pediculus humanus)* par la méthode de microélectrophorèse sur papier nous a permis de mettre en évidence plusieurs fractions protéiniques et d'étudier leurs varia-

(*) Séance du 14 novembre 1956.

tions en fonction du sexe et de l'infection à *Rickettsia prowazecki*.

La bibliographie mise à notre disposition ne nous a fourni aucune donnée sur l'hémolymphe de cette espèce.

I. — Technique utilisée

A. — *Appareillage.*

Les tracés électrophorétiques ont été obtenus sur papier Arche 301 au moyen de l'appareil de microélectrophorèse de Macheboeuf-Rebeyrotte ; l'appareil étant branché sur la prise haute tension (380 V). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la solution tampon à pH 8,6 (véronal-véronal sodé). La durée de chaque électrophorèse a été de 4 heures.

La fixation et la révélation ont été pratiquées suivant les méthodes standard. Pour nous permettre de mieux évaluer l'importance des différentes fractions protéiniques, nous avons établi des graphiques en suivant la méthode décrite dans un travail antérieur (*). Une modification a été apportée à cette méthode en introduisant la notion d' « intensité ». Nous appelons ainsi le quotient du nombre de degrés photométriques obtenus après dilution de chacune des taches de la bande électrophorétique par leur longueur en millimètres (**).

B. — *Prélèvement de l'hémolymphe.*

a) *Matériel utilisé* :

— une loupe binoculaire de dissection à platine,
— une pince fine, courbe, souple,
— des verres à montre,
— une aiguille montée à pointe aiguisée,
— des tubes à hémolyse,
— une micropipette Seive n° 3140,
— une micropipette préparée extemporanément par effilage d'une pipette Pasteur. Cette micropipette doit être étalonnée de la façon suivante : 7 mm³ 5 de solution tampon mesurée avec la pipette Seive,

(*) « Electrophorèse et Diagnostic de la Rage » (*Ann. de l'Inst. Past.*, 88, avril 1955).

(**) Les intensités ont été portées en ordonnées, pour la commodité de la réalisation des graphiques, il a été pris 10 divisions de papier millimétré pour 1° d'intensité. Les longueurs en millimètres de chaque fraction protéinique ont été portées en abscisse. Il a été pris 2 divisions de papier millimétré pour 1 mm. ; les longueurs ainsi déterminées sont le double de celles effectivement mesurées.

sont déposés dans un verre de montre. Après avoir vérifié que le diamètre de la micropipette est inférieur à celui d'une goutte d'hémolymphe de poux, on plonge cette micropipette dans la solution tampon et on marque un repère à l'encre de chine à l'endroit où s'arrête l'ascension de la solution par capillarité. Cette opération est répétée autant de fois qu'il est nécessaire pour épuiser les 7 mm^3 5. Si au cours de la dernière aspiration, l'hémolyse n'atteint pas le repère un second trait est inscrit au niveau atteint.

b) *Méthode de prélèvement* :

Les poux sont lavés par agitation durant deux minutes dans un petit Erlenmeyer contenant 20 cm^3 d'eau physiologique. Le contenu de l'Erlenmeyer (poux et eau physiologique) est versé sur un filtre en papier. Les poux sont prélevés et mis dans une boîte de Petri dont le fond est garni par une rondelle de papier Joseph. La boîte de Petri est laissée 10 minutes à 37°.

Chaque pou est prélevé à la pince, maintenu sur le verre de montre et ponctionné avec l'aiguille montée au niveau du bord externe d'un des trois derniers anneaux de l'abdomen. L'aiguille retirée, la goutte qui sourd est déposée sur le verre de montre et aspirée par capillarité avec la micropipette.

On ponctionne autant de poux qu'il est nécessaire pour que l'hémolymphe atteigne le repère de la micropipette. Ce liquide est alors rejeté dans un tube à hémolyse où l'on a auparavant déposé 20 mm^3 de solution tampon. Cette opération est répétée jusqu'à ce que l'on obtienne 7 mm^3 5 d'hémolymphe. Le mélange contenu dans le tube représente donc 27 mm^3 5. Il est déposé sur la bande de papier Arches 20 mm^3 de la solution qui représentent 5 mm^3 5 d'hémolymphe, quantité optima pour avoir des tracés électrophorétiques lisibles.

Il faut noter que toutes les fois, par suite d'erreurs de manipulation, la goutte d'hémolymphe est troublée par les fèces ou le sang de l'intestin, elle est rejetée.

II. — Hémolymphe de poux adultes d'élevage

La microélectrophorèse, pratiquée selon la méthode qui a été décrite dans le chapitre précédent, a donné, avec 20 lots de poux adultes prélevés dans un élevage sain 2 heures environ après le repas, les résultats suivants :

1) La constitution protéinique de l'hémolymphe de poux semble constante dans les conditions expérimentales décrites.

2) Il existe une différence très importante entre le mâle et la femelle (fig. 1 et 2).

Chez la femelle, on note 3 fractions distinctes que nous avons appelées α, β et γ.

Chez le mâle, on note une seule fraction que nous avons appelée γ : cette fraction ayant sensiblement le même déplacement que la fraction γ de la femelle. Sur certains tracés électrophorétiques

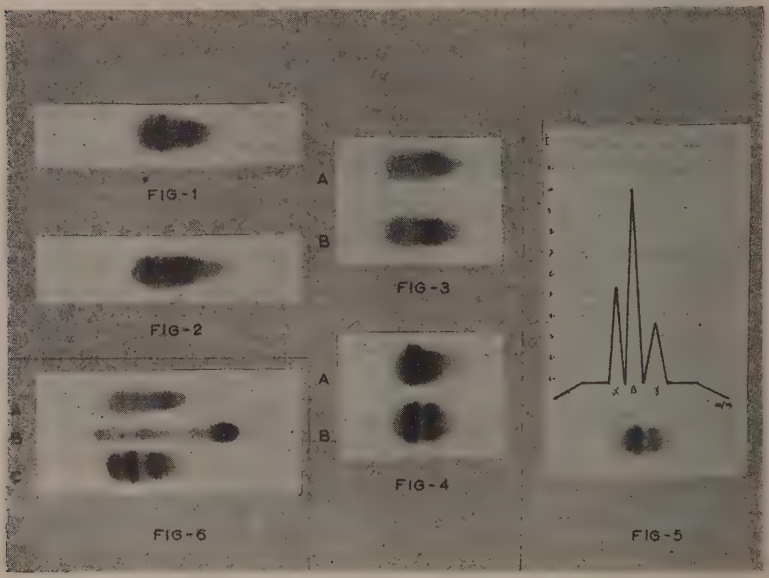


Fig. 1. — Tracé électrophorétique de poux normaux d'élevage, femelles.

Fig. 2. — Tracé électrophorétique de poux normaux d'élevage, mâles.

Fig. 3. — A. Tracé électrophorétique de poux normaux d'élevage, mâles ; B. Tracé électrophorétique de poux normaux d'élevage, mâles, après un jeûne de 24 heures.

Fig. 4. — A. Tracé électrophorétique de poux normaux d'élevage, femelles ; B. Tracé électrophorétique de poux normaux d'élevage, femelles après un jeûne de 24 heures.

Fig. 5. — Tracé électrophorétique de poux femelles prélevés sur un sujet sain.

Fig. 6. — A. Tracé électrophorétique de poux normaux d'élevage, mâles ; B. Tracé électrophorétique de sérum humain ; C. Tracé électrophorétique de poux normaux d'élevage, femelles

d'hémolymphe de poux mâles, on note une tache sur le lieu exact où l'on a déposé le liquide. Cette tache qui est inconstante et qui, lorsqu'elle existe n'a subi aucun déplacement, ne doit pas être prise en considération (elle est pratiquement indistinguable sur les tracés reproduits à la figure 3).

Nous avons voulu préciser si ces caractères pouvaient varier en

fonction de différents facteurs du jeûne d'abord, des conditions de vie ensuite.

Un jeûne de 24 heures à la température du laboratoire (19° le jour et 11° la nuit en moyenne) ne semble pas modifier les tracés électrophorétiques (fig. 3 poux mâles, fig. 4 poux femelles). Tout au plus peut-on noter une légère accentuation de l'ensemble des taches, augmentation qui dénote, peut-être, une concentration des protéines dans l'hémolymphe.

Il n'y a pas de différence significative entre la quantité d'hémolymphe contenue dans des poux venant d'être nourris et dans ceux maintenus 24 heures à jeun (ou 15 heures à l'étuve à 32°). Cette donnée est fournie par le nombre de poux nécessaires pour obtenir 7 mm³ 5 d'hémolymphe.

Mâles 2 heures après le repas : 102 en moyenne.

Mâles à jeûn depuis 24 heures : 102 en moyenne.

Femelles 2 heures après le repas : 44 en moyenne.

Femelles après 24 heures de jeûne : 48 en moyenne.

On voit que les femelles contiennent en général deux fois plus d'hémolymphe que les mâles. Il faut noter que les très vieilles femelles contiennent trois fois plus de liquide que les femelles adultes encore jeunes (de moins de 30 jours).

Pour vérifier si les conditions de vie jouaient un rôle, il a été prélevé un lot de poux sur un sujet sain, ces poux eux-mêmes ont été contrôlés microscopiquements pour s'assurer qu'ils étaient indemnes de toute affection.

L'examen électrophorétique de leur hémolymphe a donné un tracé identique à ceux des poux d'élevage (fig. 5).

Nous avons tenu à établir une comparaison entre le tracé électrophorétique du sérum humain et celui de l'hémolymphe de poux (fig. 6). Nous avons également voulu savoir si dans l'hémolymphe de poux persistaient des éléments protéiniques du sérum humain (*).

Un test pour la recherche des précipitines humaines a été pratiqué ; il nous a montré que l'hémolymphe contenait effectivement des précipitines humaines. L'hémolymphe de poux possède donc, du moins en partie, des constituants du sérum humain. Dans ce travail, nous n'avons pas recherché si l'ensemble des fractions isolées dans l'hémolymphe contenait des protéines du sérum humain ou si au contraire, telle ou telle fraction en était le support exclusif.

(*) Nous remercions M. Sandon de l'Institut Pasteur de Paris des conseils qu'il a bien voulu nous donner concernant ces différents points.

Nous remercions également M. Oudin de l'Institut Pasteur de Paris de nous avoir permis de pratiquer dans son laboratoire les tests de précipitines.

III. — Hémolymphe de poux infectés avec « Rickettsia prowazecki »

Des poux d'élevage ont été infectés avec trois souches de *Rickettsia prowazecki* (souches ASG, LI, CA de l'Institut Pasteur d'Éthiopie) et des examens électrophorétiques d'hémolymphe ont été pratiqués aux 4e, 5e, 6e et 8e jours de l'infection.

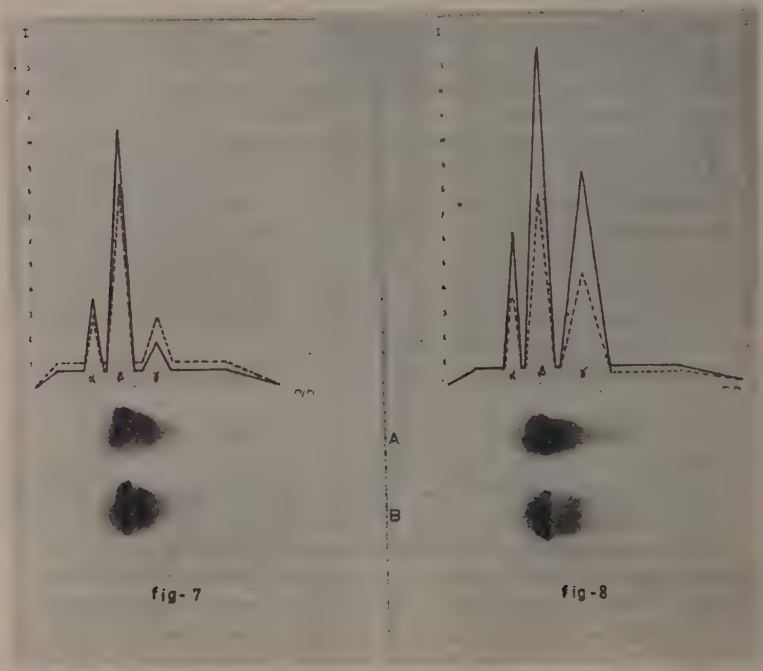


Fig. 7. — A. Poux normaux d'élevage, femelles ; B. Poux d'élevage infectés avec *Rickettsia prowazecki* (infection lente et légère). Sur le graphique les traits pleins représentent les poux normaux. Les traits pointillés, les poux infectés.

Fig. 8. — A. Poux normaux d'élevage, femelles. B. Poux normaux d'élevage infectés avec *rickettsia prowazecki* (infection rapide et massive). Sur le graphique, les traits représentent les poux normaux ; les traits pointillés, les poux infectés.

1) *Technique d'infection des poux.*

L'inoculation des poux a été faite suivant la méthode de Weigl (intra-anale) avec une suspension de jaune d'œuf riche en rickettsies diluée à 10 0/0 en eau physiologique et centrifugée durant une minute à 3.500 tours-minute.

Dans deux cas seulement, le matériel infectant a été pris dans un

lot de poux à forte teneur en rickettsies. Après désinfection, les poux ont été broyés, dilués en eau physiologique et centrifugés. Le liquide surnageant a été inoculé selon la méthode de Weigl.

L'expérimentation a porté uniquement sur des poux femelles. Ils ont, en effet une quantité d'hémolymphe supérieure à celle des mâles.

L'infection a été de deux types :

— une infestation avec multiplication lente des rickettsies réalisée en nourrissant immédiatement les insectes après l'inoculation. Ainsi une grande partie des rickettsies est rejetée avec les fèces ;

— une infestation avec multiplication rapide et importante des rickettsies réalisée en gardant à jeun les insectes pendant 12 heures à la température du laboratoire ce qui permet une imprégnation massive de la muqueuse intestinale.

De plus, il est à préciser que tous les poux dont l'hémolymphe a été prélevée pour examen électrophorétique ont eu leur intestin contrôlé microscopiquement (coloration de Macchiavello) et leur richesse en rickettsies, notée.

2) *Résultats.*

Les examens électrophorétiques de l'hémolymphe des poux infectés ont été différents suivant l'évolution de l'affection rickettsienne.

Une infection lente dont le contrôle a montré 40 à 60 0/0 d'insectes fortement positifs s'est traduite par une légère diminution des fractions protéiniques α et β et une augmentation marquée de la fraction γ.

Une infection rapide dont le contrôle a montré 95 à 99 0/0 d'insectes fortement positifs s'est traduite par une diminution globale des trois fractions protéiniques.

Conclusion

a) Les tracés obtenus avec l'appareil de Machebœuf-Rebeyrotte permettent de mettre en évidence dans l'hémolymphe de poux trois fractions protéiniques chez la femelle et une seule fraction chez le mâle.

b) La constitution protéinique d'hémolymphe semble constante dans les conditions expérimentales décrites.

c) Il existe une nette différence entre l'hémolymphe des poux mâles et femelles.

d) L'infestation rickettsienne à *Rickettsia prowazecki* de poux femelles entraîne dans le cas d'une infection lente, une diminution des fractions protéiniques α et β et une augmentation de la fraction γ ; dans le cas d'une infection rapide, une diminution globale de toutes les fractions protéiniques.

Institut Pasteur d'Ethiopie.

DESCRIPTION D'UNE SIMULIE NOUVELLE DU MAROC : *SIMULIUM GAUDI* N. SP. (*DIPTERA, SIMULIIDÆ*)

Par P. GRENIER et P. R. FAURE (*)

Au cours de l'étude des *Simuliidæ* récoltés au Maroc par l'un de nous (P. R. Faure) et qui feront bientôt l'objet d'une publication d'ensemble, nous avons découvert trois nymphes d'une espèce ne correspondant à aucune des formes décrites jusqu'ici de la région palæarctique. L'un des exemplaires contenait un imago mâle et nous avons pu ainsi décrire l'espèce, pour laquelle nous proposons le nom de *Simulium gaudi*, en hommage au Directeur des Services d'Hygiène du Maroc, le docteur Jean Gaud qui, il y a quelques années, fut à l'origine de notre collaboration.

S. gaudi n. sp.

Nymphe. — Longueur (filaments respiratoires non compris) : 3 mm. *Appareil respiratoire :* 6 filaments foncés, noirâtres, grêles, plus larges à leur base, disposés en trois paires portées par de courts pédoncules, le

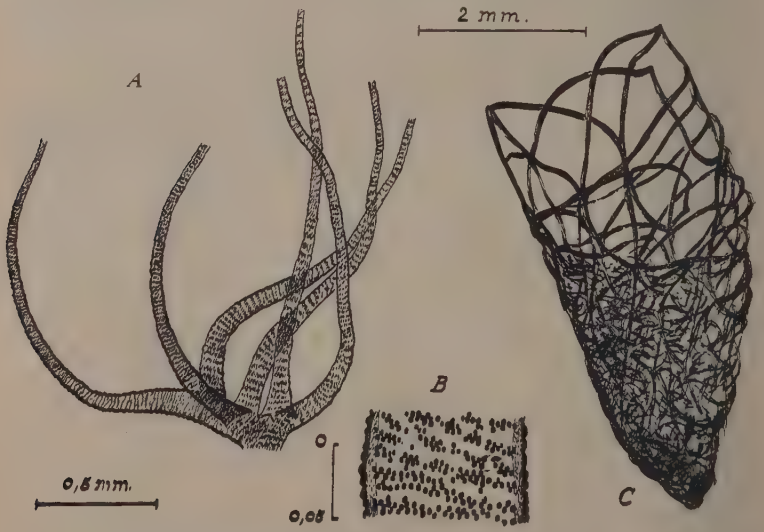


Fig. 1. — *S. gaudi* n. sp., nymphe : A) appareil respiratoire ; B) paroi d'un filament ; C) cocon, vue latérale.

(*) Séance du 14 novembre 1956.

filament le plus dorsal nettement écarté des autres dont l'arrangement normal est représenté sur la figure 1, A ; paroi des filaments ornée de petits tubercules arrondis noirâtres disposés en rangées transversales (fig. 1, B). La longueur des filaments n'a pu être mesurée, aucun des exemplaires en notre possession ne possédant d'appareil respiratoire intact ; *trichomes* simples et longs ; *tubercules discoïdes* indiscernables ; *abdomen*, dorsalement de part et d'autre de la ligne médio-dorsale (fig. 2, A, *d*) : une rangée de 4 gros crochets équidistants, tournés vers l'avant, sur le segment IV et sur le segment V ; sur le segment IX une rangée d'environ 7 spicules tournés vers l'arrière et un crochet terminal petit ; *ventralement*,

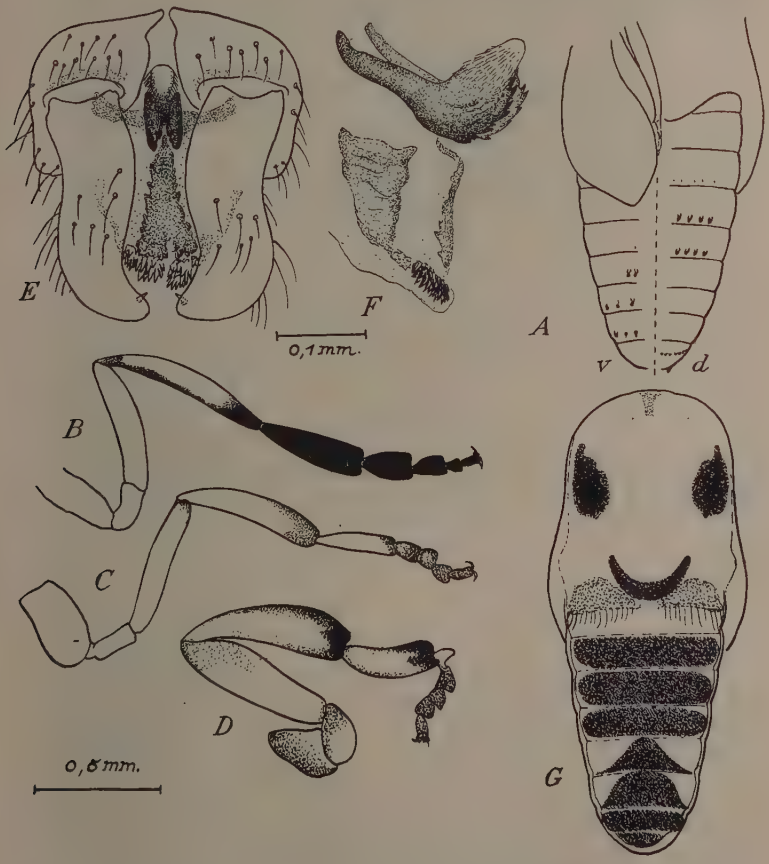


Fig. 2. — *S. gaudi* n. sp., *nymphe* : A) disposition des crochets abdominaux ; *v*) : vue ventrale ; *d*) : vue face dorsale.

Imago mâle : B) Patte I ; C) Patte II ; D) Patte III ; E) *genitalia*, vue ventrale ; F) plaque ventrale, processus médian et paramères en vue de profil ; G) Imago mâle *in nympha* : ornementation du thorax et de l'abdomen.

de part et d'autre de la ligne médio-dorsale (fig. 2, A, *v*) : sur le segment VI, une paire de crochets bifides tournés vers l'avant, rapprochés et situés près de la ligne médiane ; sur le segment VII une rangée comprenant de l'extérieur vers l'intérieur une grosse soie en crochet, une soie moins forte et un crochet bifide tourné vers l'avant.

Cocon. — Longueur : 4 mm. 2, en forme de chaussure, à ouverture circulaire, peu surélevée par rapport au support. Le tissage très lâche de la région antérieure est d'aspect très caractéristique (fig. 1, C).

Imago ♂. — Un seul exemplaire a pu être obtenu par dissection à partir d'une nymphe arrivée en fin de développement.

Patte I : coxa, trochanter, fémur et tibia clairs excepté le 1/4 apical du tibia qui est noir comme l'ensemble des segments du tarse ; basitarse I nettement dilaté (fig. 2, B). *Patte II :* coxa, trochanter, fémur, tibia et basitarse clairs, sauf l'apex du fémur, l'apex du basitarse et les 4 derniers segments du tarse qui sont noirâtres (fig. 2, C). *Patte III :* apex du fémur assombri, l'apex du tibia noirâtre, basitarse élargi, avec l'apex noirâtre ; 4 derniers segments tarsiens assombris (fig. 2, D) ; *calcipala* et *pedisulcus* nets.

Genitalia ♂ (fig. 2, E) : styles aplatis dorso-ventralement avec une seule épine terminale, leur aspect général rappelle les styles de *S. ornatum*, mais ils sont plus arqués intérieurement et extérieurement que chez cette espèce ; plaque ventrale (fig. 2, F et E) du même type que chez *S. variegatum*. Sclérite médian, allongé, triangulaire, à bords déchiquetés ; crochets paraméraux nombreux, de taille sensiblement égale. Coloration de l'imago (fig. 2, G) : les seules particularités observées sur l'imago contenu dans la nymphe sont les suivantes : une paire de taches latéro-dorsales très noires, remarquables, sur le mésonotum, scutellum noir ; *abdomen :* clair ventralement ; dorsalement : segments I et II clairs, segments III, IV et V noirâtres ; segment VI avec une tache triangulaire, présente aussi sur le segment VII, mais plus large ; segments VIII et IX noirâtres.

Imago ♀ : Inconnu.

Larve : Inconnue.

Provenance :

1) Grand Atlas, entre Marrakech et Agadir au col de Tizin N'Test, alt. 1.200 m., dans un torrent de montagne au cours turbulent à fond pierreux : 2 nymphes, en compagnie de *S. latipes* Meig. (P. R. Faure, janvier 1954).

2) Région de Meknès, 20 km. à l'ouest de Meknès (Pré Rif), Oued Miet, alt. 800 m., : 1 nymphe mûre contenant un ♂ (l'holotype), en compagnie de *S. equinum mediterraneum* Puri, *S. sergenti* Edwards, *S. ornatum nitidifrons* Edwards (P. R. Faure, juin 1955).

Institut d'Hygiène du Maroc et Institut Pasteur de Paris.

LE *PIMENT ROUGE*, ÉLÉMENT THÉRAPEUTIQUE TROP OUBLIÉ, CONTRE L'ANOREXIE, LA CONGESTION DU FOIE ET LES TROUBLES VASCULAIRES (HÉMORROÏDES, VARICES)

Par L. STEVENEL (*)

Au cours de mes nombreux séjours en Afrique noire et aux Antilles, j'ai été frappé de la rareté extrême des varices et de l'absence des hémorroïdes chez les autochtones.

Les populations noires et métissées font un usage constant de piment rouge. Elles en mettent dans tous leurs aliments. Les tirailleurs noirs de Madagascar, de l'A. E. F. et de l'A. O. F. au service dans la Métropole avaient presque tous apporté dans leurs bagages une provision de piments desséchés, ou s'en faisaient envoyer. Ils considèrent ce produit comme une sorte de panacée nécessaire au maintien d'une bonne santé. L'Européen qui se risque à goûter de leur nourriture est désagréablement surpris de sa saveur brûlante.

J'ai été amené à attribuer l'absence de varices et d'hémorroïdes chez les noirs et métis à l'usage du piment, car s'ils séjournent longtemps en Métropole et n'ont font plus usage soit parce qu'ils ont épuisé leur provision ou que par snobisme ils ne veulent plus « manger à l'africaine », ils ne tardent pas à être atteints d'hémorroïdes comme les Européens.

Or le fruit de *Capsicum annuum* (piment rouge ordinaire) contient deux alcaloïdes et un glucoside, il est décongestionnant et il est employé contre les hémorroïdes.

Souffrant personnellement de crises hémorroïdaires, et malgré l'avis de nombreux médecins interdisant l'usage des condiments en général, j'ai essayé l'usage du piment, et constatai la cessation rapide des crises et la disparition progressive de mes hémorroïdes.

J'ai alors recommandé, avec succès constant, l'usage du piment rouge à mes malades atteints d'hémorroïdes. J'ai constaté que non seulement les hémorroïdes disparaissaient, mais que même les varices abdominales et des membres inférieurs diminuaient progressivement. J'ai constaté aussi que les congestions hépatiques, surtout celles consécutives à une alimentation trop riche, étaient soulagées ou guéries par l'usage du piment rouge.

Par contre, j'ai constaté que l'emploi du poivre noir (*Piper nigrum*) (une pipéracée) en grains ou moulu, contenant une résine et employé couramment en Europe par les charcutiers et les cuisiniers se compor-

(*) Séance du 14 novembre 1956.

tait comme un *poison pour les hémorroïdaires* et congestionnés du foie et empêchait l'action bénéfique du piment rouge.

Quelques observations :

1° Le colonel de mon régiment à Agen, me consulta pour des crises hémorroïdaires (hémorroïdes internes) lui rendant très pénible l'équitation. L'effet de la poudre de piment rouge que je lui ordonnai fit disparaître en 24 heures toute trace d'hémorroïdes.

2° Au mess du Camp de Souge, à la table des officiers supérieurs, je fis une causerie sur les hémorroïdes et distribuai des piments rouges frais en montrant comment on prélevait la pulpe avec un couteau mousse et l'incorporait aux aliments. Tous ces officiers supérieurs, cavaliers, s'avouèrent atteints d'hémorroïdes et se déclarèrent soulagés ou guéris par le piment rouge.

3° Une dame de mon entourage sur le point d'accoucher de son 5e enfant, souffrait d'hémorroïdes qui devenaient procidentes et inquiétaient sérieusement l'accoucheur que j'avais appelé à l'aide ; le traitement ordinaire par des pommades analgésiques, décongestionnantes et contenant du marron d'Inde, ne faisait qu'aggraver l'infirmité. J'ajoutai de bonnes doses de piment rouge aux aliments de cette dame, les hémorroïdes procidentes disparurent en quelques heures et l'accouchement se fit sans incident.

Emploi des piments

Que ce soit le *Capsicum annuum*, piment rouge ordinaire originaire de l'Inde, le *Capsicum frutescens*, piment rouge originaire de Cayenne, encore appelé poivre long, ou poivre de Cayenne ou les autres espèces voisines, piment enragé, piment de Guinée, de la Jamaïque, etc., l'action et l'emploi sont les mêmes à la condition que les fruits soient mûrs. Les piments verts qu'on trouve sur les marchés et appelés poivrons sont presque sans effet. Pour l'emploi des piments rouges, on peut quand ils sont frais, recueillir la pulpe adhérente à l'enveloppe avec un couteau mousse pour la mélanger aux aliments, ou bien s'ils sont secs, les réduire en poudre même avec les graines.

On peut aussi conserver les piments frais en les plongeant dans l'huile, dans ce cas, l'huile prend une saveur trop brûlante et désagréable ; je préfère conserver les piments frais comme les cornichons, dans le vinaigre à conserve.

J'attribue l'action du piment rouge aux alcaloïdes ou aux glucosides qu'il contient dont l'action favoriserait la circulation du système porte.

Bibliographie

1. Formulaire Astier 1913. *Vade-mecum* de Médecine pratique thérapeutique et pharmacologie. Vigot frères édit.
2. Encyclopédie Universelle du XX^e siècle. Directeur A. Mézières, 1908. Librairie Nationale.

PREMIERS RÉSULTATS DE LA SÉROTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE DES ENVENIMATIONS PAR *ANCISTRODON RHODOSTOMA* BOIE AU SUD-VIETNAM

Par P. MARTIN et C. MATHIEU (*)

Nous avons montré dans une note précédente (1) le caractère décevant de la thérapeutique des envenimations par *Ancistrodon rhodostoma* Boie, crotale assez répandu sur les plantations de caoutchouc du Sud-Vietnam et vis-à-vis du venin duquel il n'existait pas en Indochine de sérum antitoxique spécifique jusqu'à une époque toute récente.

En 1956, M. le docteur P. Boquet a bien voulu se charger à l'Institut Pasteur de Paris de la préparation d'un sérum spécifique monovalent à partir du venin desséché d'*A. rhodostoma* récolté par nous sur des spécimens capturés dans la région de Loc-Ninh. Un premier envoi de sérum fut attribué en presque totalité aux plantations qui nous avaient fourni les serpents. Nous croyons qu'il y a quelque intérêt à rapporter ici les trois premiers résultats obtenus avec ce sérum expérimenté par la voie intra-musculaire et par la voie intraveineuse.

Première observation. — Le premier cas se présenta le 4 juin 1956 sur la plantation de X... Un jeune ouvrier cambodgien, Prell, âgé de 17 ans, est mordu au gros orteil du pied droit vers 15 heures par un *Ancistrodon*. Après avoir reçu les premiers soins (injection de vitascorbol et de 200.000 U. I. de pénicilline) il est dirigé dans la soirée sur l'hôpital de la Plantation où il reçoit une injection de 10 cm³ de sérum anti-*ancistrodon*. Température : 37° C. Pouls 72. Le lendemain il est évacué sur Saigon où il arrive vers 16 heures avec la dépouille du serpent mordeur : c'est un superbe *A. rhodostoma* de 0 m. 81 de long et 0 m. 18 de tour d'abdomen. Ce garçon, fort et robuste, rapporte que dans la nuit du 4 au 5 juin il a eu une légère hémoptysie. Température à l'arrivée : 36°3 C., pouls 60, tension artérielle 14-8, temps de coagulation : infini. Il présente un œdème léger, dur, remontant jusqu'au mollet. Douleur vive. Une deuxième injection de 10 cm³ de sérum anti-*ancistrodon* et une autre de 500.000 U. I.

(*) Séance du 14 novembre 1956.

de pénicilline lui sont faites à l'Institut Pasteur avant son entrée à la clinique. La température monta à 39° C. dans la soirée accompagnée d'une légère gingivorragie. A signaler qu'il n'y a aucun écoulement ni suintement par les trous d'aiguille ni à la plaie causée par la morsure.

L'œdème reste stationnaire pendant 3 jours, disparaît le quatrième. Pas de purpura ni de pétéchies, pas de phlyctène. La plaie reste stationnaire les deux premiers jours et la cicatrisation est obtenue le 8e jour. Le temps de coagulation et la tension artérielle deviennent normales dès le 4e jour. Température 38° C. les 2e et 3e jours, 36°-36°5 C. les jours suivants.

Le traitement à la pénicilline a été continué pendant 8 jours.

Résultat : guérison sans séquelles obtenue en 8 jours.

Deuxième observation. — Le deuxième cas est celui d'une femme vietnamienne de 35 ans, P... T... Q..., mordue le 22 juin 1956 au pied droit, en regard de la 5e articulation métatarso-phalangienne, vers 10 heures du matin par un *ancistrodon.* Dirigée sur l'hôpital de la plantation elle reçoit en fin d'après-midi, vers 17 heures, une injection de 10 cm³ de sérum anti-*ancistrodon.* Évacuée sur Saigon le 23 juin elle arrive à l'Institut Pasteur vers 10 heures 30 apportant le serpent mordeur. C'est un *A. rhodostoma* de grande taille : 0 m. 85 de long et 0 m. 17 de tour d'abdomen.

Très mauvais état général. La malade se plaint énormément. Douleur générale intense ; n'a pu dormir de toute la nuit. Abattue, anxieuse, le faciès livide, elle ne peut marcher et doit être transportée. Pouls 102, petit. Très gros œdème montant au-dessus du genou. Localisation d'une plaque purpurique sur le dessus de la cuisse droite. Phlyctène nécrosante au lieu de la morsure. Temps de coagulation infini, tension artérielle 13-7, hémoglobine 50.

Elle reçoit immédiatement une deuxième injection de 10 cm³ de sérum anti-*ancistrodon* ainsi que 500.000 U. I. de pénicilline et une injection de solucamphre avant d'être emmenée à la Clinique.

L'état général resta très inquiétant durant la nuit du 23 au 24 juin et la journée du 24 juin au cours de laquelle elle a fait une métrorragie dont la cause est peut-être indépendante de l'envenimation. La plaque purpurique de 10 cm. × 10 cm. sur la cuisse tourne au violet foncé. Sur l'abdomen et le thorax apparaissent de larges placards de teinte noire pourprée. La douleur reste très vive et la malade s'installe dans un état extrême de collapsus. Plasma (subtosan) en goutte à goutte intraveineux. Le 4e jour le temps de coagulation est de 7 minutes. L'œdème reste toujours important mais l'état général s'améliore. Les plaques purpuriques s'estompent. Le 8e jour le très gros œdème est entièrement résorbé et le 12e jour elle est considérée comme guérie sans séquelles. Seule persiste une zone de nécrose au site de la morsure. Température 37°2 C. Les suintements au lieu de la morsure ont cessé dès le 3e jour et la malade n'en a jamais eu par les trous d'aiguille. Le 15e jour les tissus sphacélés tombèrent, ce qui nous permit de voir que seuls l'épiderme et les parties superficielles du derme avaient été détruits. La cicatrisation s'accomplit normalement et notre malade put s'en aller le 30e jour, entièrement rétablie.

Troisième observation. — Le nommé D... sujet vietnamien, âgé de 30 ans, est mordu au pied gauche, au-dessus du talon, vers 5 heures 30 le 20 juillet 1956 par un serpent. Le malade est évacué sur l'hôpital de la Plantation où il arrive vers 6 heures 05 apportant avec lui le serpent responsable de la morsure : c'est un *Ancistrodon rhodostoma* de 80 cm. de long.

Le malade n'a aucun antécédent : sujet sain, rate normale, n'a jamais fait de crise de paludisme. Température 37°8 C. L'œdème est considérable et atteint déjà le genou. Hémorragies légères par les trous de la morsure et gingivorragie. Vomissements alimentaires 30 minutes après la morsure. Douleur intense. Prostration. Vertiges. T. C. : infini. L'état du malade étant considéré comme grave, l'injection de 10 cm³ de sérum anti-*ancistrodon* est faite par voie *intraveineuse*. Elle est suivie d'une injection de 400.000 U. I. de pénicilline et de 0,50 de phénergan (état de choc prononcé). La réfrigération du pied (méthode de Stahnke) est mise en route immédiatement (3).

Le malade est revu 5 heures après la morsure. Très forte amélioration : l'œdème est en régression, les hémorragies sont arrêtées, plus de vertiges ni de vomissements.

Température 37°5 C. Une débâcle urinaire considérable se produit. L'après-midi à 17 heures, soit 12 heures après la morsure, l'œdème a totalement disparu mais la douleur persiste à l'endroit de la plaie produite par la morsure.

Température 37°6 C. Une autre injection de 400.000 U. I. de pénicilline est faite. Le mieux persiste. La réfrigération est arrêtée à 18 heures.

Le 21 juillet, à 7 heures, soit 26 heures après la morsure l'état du patient est redevenu normal ; seule persiste une légère douleur à l'endroit de la morsure. Le malade quitte l'hôpital sur sa demande.

Il est revu le 2 août 1956, soit 10 jours après, complètement guéri à l'exception d'une légère gêne fonctionnelle du pied gauche.

Conclusions

Ces trois cas graves d'envenimation causée par des crotales de grande taille permettent d'apprécier comme suit l'efficacité du nouveau sérum anti-*ancistrodon* produit à l'Institut Pasteur :

1° *Par la voie intraveineuse* : il agit immédiatement sur :

— l'incoagulabilité sanguine (les symptômes hémorragiques disparaissent spectaculairement 5 heures après la morsure) ;

— les signes digestifs et nerveux (suppression des vomissements, des vertiges et de la prostration dans les 4 heures qui suivent l'injection ;

— les signes locaux (arrêt dans l'évolution de l'œdème qui disparaît totalement 12 heures après la morsure. Pas de nécrose).

2° *Par la voie intramusculaire* : il agit rapidement sur :

— l'incoagulabilité sanguine (les manifestations hémorragiques disparaissent dès le 2e jour, le temps de coagulation devient normal le 4e jour) ;

— les signes locaux (l'œdème est arrêté dans son évolution et se résorbe rapidement. Les fortes douleurs disparaissent en même temps que lui. La nécrose est réduite, inexistante presque dans le premier cas, encore assez importante dans le deuxième).

Ces trois observations nous autorisent à conclure que le nouveau sérum antivenimeux préparé à l'Institut Pasteur possède une forte action neutralisante à l'égard du venin d'*A. rhodostoma* à la dose de 10 cm³ par voie intraveineuse et de 20 cm³ par la voie intramusculaire. Il paraît puissamment efficace, même s'il est utilisé assez tardivement comme dans notre deuxième cas (sept heures après la morsure) dans lequel étaient déjà apparus des signes graves d'envenimation.

Institut Pasteur de Saigon. Clinique Saint-Paul, Saigon.

Bibliographie

1. Martin (P.), Dutrenit (J.) et Plagnol (H.). — Envenimation au Cambodge et au Sud-Vietnam. Etude particulière des crotalinés *(sous presse)*.
2. Boquet (P.). — Venins de serpents et antivenins. Monographie Institut Pasteur, 1948. Flammarion éditeur, Paris.
3. Stahnke (H. L.). — The L. C. treatment of venomous bites or stings. *Amer. J. Trop. Med. and Hyg.*, 1953, **2**, 142.

PREMIÈRES OBSERVATIONS SUR UN POISSON MARIN VENIMEUX DE LA NOUVELLE-CALÉDONIE : LA SYNANCÉE (*SYNANCEIA VERRUCOSA* BLOCH)

Par R. GAIL et J. RAGEAU (*)

La capture à Nouméa d'une Synancée vivante nous a permis d'identifier spécifiquement ce poisson, d'étudier son appareil venimeux et de réaliser quelques expériences sur l'action physiologique de sa piqûre.

L'exemplaire en notre possession était dissimulé parmi les algues sur un fond de sable d'un mètre de profondeur environ, aux abords immédiats d'une plage très fréquentée, celle de l'Anse Vata, située à proximité de l'Institut Français d'Océanie et à quatre kilomètres du centre urbain.

Diagnose.

Whitley (1943) mentionne en Australie la présence de deux espèces de Synancées, toutes deux venimeuses : *Synanceja trachynis* Whitley, 1932, qu'il estime très voisine de *S. horrida* Bloch et Schnei-

(*) Séance du 14 novembre 1956.

Figures schématiques montrant l'appareil venimeux.

Fig. 1 et fig. 2. — La partie épineuse de la nageoire dorsale avant et après dissection.

La figure 2 est extraite de la note de G. P. Whitley : « Poisonous and harmful fishes » (Cf. bibliographie).

Fig. 3. — Les glandes venimeuses paires logées dans les cannelures latérales du rayon épineux (vues de face et de profil).

Fig. 4. — Les rayons épineux disséqués : vue de profil montrant l'une des deux cannelures latérales.

der de l'Océan Indien et *Synanceichthys verrucosus* (Bloch et Scheider) moins commune, que l'on trouve dans les eaux du Queensland et de beaucoup d'îles du Pacifique.

Les trois Synancées de Nouvelle-Calédonie que nous avons pu examiner, dont celle qui a servi à l'expérimentation, appartiennent à une seule espèce que nous rattachons à *Synanceia* (= *Synanceja* = *Synanceichthys*) *verrucosa* Bloch et Schneider en nous basant sur les descriptions de Cuvier et Valenciennes, Bottard, Gunther, Fowler et Smith.

Les deux espèces : *S. horrida* et *S. verrucosa*, paraissent très voisines et Bottard les aurait volontiers réunies en une seule en se basant sur ses propres observations et sur une interprétation discutable de la diagnose de Cuvier.

Il semble bien toutefois que l'on puisse aboutir à *S. verrucosa* Bloch et Schneider (= *S. brachio* C. et V.).

Nous ne réviserons pas la systématique du genre, faute de pouvoir comparer les deux espèces et nous nous bornerons à citer les éléments essentiels qui nous paraissent justifier cette diagnose :

— L'intervalle entre les yeux est creux au lieu d'être saillant. Cf. Cuvier et Valenciennes ainsi que Whitley.

— La dentition est villiforme, présente seulement sur les mâchoires et les pharyngiens (tubercules pairs en haut et en bas), absente sur le vomer, les palatins et la langue. Cf. Cuvier et Valenciennes, Bottard, Gunther, Fowler.

— Par contre, chacun des quatre arcs branchiaux porte une série longitudinale double de 9 à 12 petites plaques garnies de dents en « velours ». Cf. Cuvier et Valenciennes ainsi que Bottard.

La formule des nageoires : P. 18-19 ; A. III-6-7 ; V. 1-5 ; C. 12, ne montre pas de variation remarquable. Signalons toutefois que, si pour deux des trois Synancées examinées la formule était normale D. XIII-6-7, la troisième ne possédait que 12 épines : D. XII-7-8.

La taille de nos exemplaires était comprise entre 22 et 25 cm. (longueur totale) et leur poids variait de 700 à 900 g.

Ce poisson Acanthoptérygien qui appartient à la famille des *Synanceidæ*, est connu en Nouvelle-Calédonie sous le nom impropre de « rascasse », alors que les Australiens le nomment « stone fish ».

Description sommaire de l'appareil venimeux et conditions d'expulsion du venin.

L'appareil venimeux de la Synancée est constitué par la partie épineuse de la nageoire dorsale. Les épines, généralement au nombre de treize, ne sont pas apparentes : chacune d'elles est recouverte d'un bourrelet verruqueux charnu qui la dissimule presque entiè-

Photographie d'une Synancée de la collection du laboratoire d'Océanographie de l'Institut Français d'Océanie.

rement. L'ensemble figure une série de houppes distinctes les unes des autres mais reliées entre elles par la membrane interradiaire. Par contre, la partie molle de la dorsale qui leur fait suite ne présente pas un aspect particulier.

Si l'on repousse vers le bas ces bourrelets, ils découvrent en se retroussant, d'abord la pointe nue et acérée de l'épine, puis les glandes à venin qui sont paires, fusiformes et hyalines. Accolées l'une à l'autre, chacune de ces glandes s'insère dans une cannelure latérale longeant le rayon épineux.

L'envenimation par le poisson vivant n'a été observée que lorsqu'il y a eu pénétration brutale de l'épine dans la chair, la nageoire dorsale étant en érection (observation 3).

Dans les autres expériences :

— éraflure de l'épiderme d'un rat par la pointe d'une épine prélevée sur le poisson mort mais pourvue de ses glandes à venin intactes (observation 5).

— pénétration profonde mais sans effort d'une autre épine détachée jusqu'à la base des glandes venimeuses, dans la cuisse d'une grenouille (obs. 1)

Les animaux testés sont restés dans un état normal. Il semblerait donc que le venin ne s'écoule à l'extérieur que si l'on presse fortement sur les glandes. Dans le cas où la force ainsi exercée cause l'invagination brutale des gaines radiaires et la déchirure par compression des glandes, la totalité du venin peut pénétrer dans les tissus le long des cannelures de l'épine.

Peut-on conclure avec Bottard, que seule une action mécanique extérieure brutale, entraînant la compression des glandes, rend vulnérant l'appareil venimeux et que celui-ci est du type passif ?

Une expérimentation complémentaire sur une Synancée vivante, violemment excitée, paraît nécessaire pour vérifier si, au moment même de l'excitation qui se traduit par une brusque et soudaine érection de la nageoire dorsale, une contraction ou la rétraction des houppes charnues enserrant les épines, n'exercent pas une compression suffisante pour causer l'écoulement du venin le long des cannelures.

Physiologie de l'envenimation.

Expérimentation sur batraciens : Rainette dorée d'Australie (« Hyla aurea » Less)

Observation 1. — Une rainette d'environ 10 g. a été piquée profondément à la face interne de la cuisse avec une épine de Synancée pourvue de ses 2 glandes venimeuses. Son état est demeuré normal et elle vit encore 3 semaines plus tard.

Observation 2. — Une rainette d'environ 10 g. a été inoculée à la cuisse avec le contenu d'une glande à venin de la Synancée. La mort apparente est survenue, sans symptômes notables au bout de 4 heures 15, il y a eu alors extension des membres postérieurs et paralysie mais le cœur ne s'est arrêté qu'après 5 heures 30.

Expérimentation sur mammifères

a) *Rat blanc*

Observation 1. — Un rat mâle de 320 g. a été piqué violemment à 6 reprises à la base de la queue, sur les flancs et le dos par les épines dorsales de la Synancée encore vivante.

Les symptômes immédiats ont été : réaction de défense, vive douleur manifestée par des cris, défécation, puis difficulté respiratoire, hypothermie (le rat a été trempé dans l'eau de mer), contractions spasmodiques de l'abdomen, gêne des mouvements du train postérieur. Au bout de 5 heures, l'animal est couché sur le flanc, très abattu, avec hypothermie accentuée, lipothymie, respiration stercoreuse, gémissements ; suffusion sanguine au point de piqûre. La mort survient au bout de 7 heures.

A l'autopsie, les organes sont normaux mais il y a épanchement de sang hémolysé dans la cage thoracique.

Observation 4. — Un rat mâle de 320 g. a été injecté à la seringue sous la peau à la base de la queue avec le contenu des 2 glandes d'une épine dorsale de la Synancée, conservée depuis 24 heures au frigidaire ; l'injection n'a pu être que partielle.

Les symptômes de l'envenimation ont été les mêmes que précédemment, sauf formation d'un hématome dans la zone d'injection au bout d'une demi-heure et soif intense. Il n'y a pas d'hypothermie. Le rat meurt au bout de 16 heures.

A l'autopsie on note un épanchement séreux dans le bassin. Un chat a ingéré sans accident les viscères et les membres supérieurs du cadavre, mais a refusé les membres inférieurs baignant dans un liquide séreux et congestionnés.

Observation 5. — Un rat mâle de 285 g. a été simplement éraflé à plusieurs reprises par une épine dorsale de Synancée, comme aurait pu l'être un sujet manipulant le poisson sans précautions. A part une réaction locale douloureuse mais passagère, l'animal est demeuré normal.

b) *Chien*

Observation 6. — Une chienne adulte de 9 kg. 300 a reçu en injection hypodermique à la cuisse droite le contenu, dilué dans 2 cm^3 5 d'eau physiologique, de III gouttes de venin extrait de 5 ampoules, soit 2 épines 1/2 de Synancée conservée depuis trois jours au frigidaire.

Au bout de 45 secondes, réaction violente, gémissements, trismus, convulsions spasmodiques, halètement et relâchement des sphincters. L'animal tombe sur le flanc avec perte de connaissance, langue pendante et grandes

difficultés respiratoires. La mort survient brutalement, environ 60 secondes après l'injection, en collapsus cardiaque et suspension des mouvements respiratoires.

L'autopsie, pratiquée par le docteur Verges, Chef du Service de l'Elevage, n'a pas révélé de lésion particulière. La réaction locale au point d'injection était faible (congestion, petit hématome) et les organes internes étaient apparemment normaux. Seul le cœur était bourré de filaires (*Dirofilaria immitis* Leidy). Aucune altération sanguine n'a été observée.

Le cerveau, confié au docteur Lacour, Directeur de l'Institut Pasteur de Nouméa, pour étude histopathologique ne présentait aucune lésion décelable au microscope (*).

La mort est due vraisemblablement à l'inhibition respiratoire et la paralysie du cœur. Le venin de la Synancée agirait donc comme un poison des centres nerveux vitaux.

Il est à noter qu'une dose très faible du venin a suffi pour provoquer une mort foudroyante puisque la résorption d'une injection sous-cutanée demande environ vingt minutes et que le chien n'a pas survécu plus d'une minute.

Conclusions

La Synancée doit donc être considérée, en Nouvelle-Calédonie, comme un poisson très venimeux et particulièrement dangereux pour l'homme. Dans le cas où, pieds nus ou même protégé par une mince semelle, il fait pression de tout son poids sur une Synancée à nageoire dorsale en érection, plusieurs épines peuvent lui inoculer leur redoutable venin. Il semble que les cas mortels à brève échéance, cités par Bottard, se soient produits dans de telles circonstances.

Doit-on de ce fait admettre que la Synancée constitue un danger permanent pour la population calédonienne qui compte de nombreux baigneurs et pêcheurs dans la zone récifale ? Apparemment pas, car la proportion d'accidents graves causés par ce poisson (et d'autres espèces venimeuses) est minime. D'ailleurs, sur la plage de l'Anse Vata, très fréquentée, où a été capturé notre exemplaire, aucun accident d'envenimation au cours des dernières années ne nous a été rapporté. Enfin il n'a été cité en Nouvelle-Calédonie aucun cas de décès imputable à des animaux marins venimeux, sauf un serpent (*Hydrophis* ?) par Forné (1888).

(*) Nous exprimons tous nos remerciements aux docteurs Verges et Lacour pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée.

La synancée paraît relativement rare en Nouvelle-Calédonie, quoique son homochromie et son habitat dans les algues et les anfractuosités puissent la dissimuler facilement aux recherches. C'est en vain que nous avons exploré en plongée la zone où avait été capturée la Synancée qui a servi à notre expérimentation.

Cependant sa capture récente près d'une plage où les baigneurs viennent nombreux nous incite à mentionner ici une thérapeutique de l'envenimation par les piqûres de poissons venimeux, bien que la multiplicité des remèdes proposés indique qu'aucun traitement ne paraît réellement spécifique.

Thérapeutique de l'envenimation par les piqûres de poissons.

Les moyens mécaniques, valables pour toute piqûre venimeuse doivent être mis en œuvre immédiatement après l'accident. On élargira la plaie et on la fera saigner abondamment ; au besoin sucer le venin ou appliquer des ventouses, si c'est possible.

On aura ensuite recours aux thérapeutiques classiques de l'envenimation :

1) destruction du venin *in situ* : application locale d'alcool à 95°, de teinture d'iode, d'ammoniaque, d'acide nitrique très dilué, d'eau de Javel, d'eau oxygénée ; permanganate de potassium à 1/1.000e en irrigation ou injections traçantes autour de la lésion ; application topique d'essence de térébenthine ;

2) neutralisation des toxines et arrêt du développement bactérien consécutif à la lésion : sérums antivenimeux, antitétanique ; antihistaminiques (phénergan, néoantergan...) ; antibiotiques (pénicilline, streptomycine, chloromycétine, auréomycine, etc.) ;

3) neutralisation des effets physiologiques du venin : gluconate de calcium, cortisone, ACTH (*), etc.., analgésiques divers et toute la gamme des sédatifs nerveux : barbituriques *per os* : gardénal véronal..., injection de morphine, infiltration locale de procaïn, à 0,5 0/0 ou 2 0/0, cataplasme au laudanum sur la plaie, etc.

4) tonicardiaques : solucamphre, coramine, caféine, adrénaline, injections sous-cutanées d'éther, etc.. Y recourir dès qu'il y a menace de syncope.

Citons enfin à titre documentaire, quelques-uns des nombreux remèdes à base végétale préconisés par les pêcheurs dans les îles

(*) Adréno Cortico Tropic Hormone.

où l'on est exposé aux piqûres de Synancée, notamment aux Antilles, à la Réunion, à Tahiti et à la Nouvelle-Calédonie. La plupart consistent dans l'application sur la blessure de l'écorce ou la racine écrasée de plantes poussant au bord de la mer et ayant peut-être une action absorbante pour le venin mais dont le pouvoir antitoxique paraît douteux.

Erythrina indica L. et *Inocarpus edulis* L. (Papilionacées) : écorce contuse utilisée en cataplasmes sur la lésion à Tahiti.

Abrus precatorius L. (Papilionacée), *Ipomea maritima* Brown et *Ipomœapes-capræ* (Convolvulacées) : racines écrasées sur la plaie.

Zingiber zerumbet et *Zingiber officinale* L., le gingembre (Zingibéracées) : suc ou racines pilées.

Sida retusa (Malvacée) : racine broyée.

Alocasia macrorhiza Schott (Aracée) : suc appliqué sur la lésion.

Guilandina (= *Cæsalpinia*) *bonduc* L. (Cæsalpinide) : décoction de feuilles et graines pilées.

Par leurs alcaloïdes, certaines Solanées jouiraient peut-être d'une plus grande efficacité. On a préconisé les racines ou les feuilles écrasées du tabac (*Nicotiana tabacum* L. et *N. rustica* L.) ou le tabac à chiquer ainsi que *Datura fastuosa* L. et *Datura metel.*

Certains conseillent même les gousses d'ail pilées en application sur la piqûre ou la farine de moutarde comme révulsif.

Institut Français d'Océanie
et Office de la Recherche Scientifique
et technique Outre-Mer.

Bibliographie

Systématique.

Bottard (A.). — Les poissons venimeux. Thèse Paris 1889. Edit. Oct. Doin, 27-79.

Cuvier et Valenciennes. — Histoire naturelle des poissons. Paris, 1829. **4**, 440-454.

Fowler (H. W.). — The fishes of Oceania. Hawai, 1928. Mem. Bernice Museum, **10**, 297-298.

Gunther (A.). — Catalogue of the Acanthopterygian fishes. London, 1860, **2**, 144-147.

Smith (J. L. B.). — The sea fishes of South Africa. 1950, 374.

Whitley (G. P.). — Poisonous and harmful fishes. Melbourne. 1943, *Council for Scientific and Industrial Research Bull.* 159, Report n° 10, 28.

Whitley (G. P.). — Fishes Great Barrier Exp. 1928-1929. *Sci. Rept.*, 1932, **4**, 9, 306-310, pl. 4, fig. 1-2.

WHITLEY (G. P.) et HALSTEAD (B. W.). — An annotated bibliography of the poisonous and venomous fishes of Australia 1955. *Rec. of the Australian Museum*, **13**, 5, 211-227.

Observations diverses.

ARCOS. — Essai sur les accidents causés par les poissons venimeux. Paris, 1877. Thèse.

CILENTO. — Some poisonous plants, sea and land animals of Australia and New Guinéa. 1944, Smith et Paterson, Brisbane, 23-27 (*Synanceja horrida*, *Nothestes robusta*, *Dasyatidæ*, *Netuma* sp. venimeux, *Tetrodon* sp. et *Paradicichthys venenatus* vénéneux).

COUTIÈRE (H.). — Poissons venimeux et poissons vénéneux. Thèse. Paris, Ecole de Pharmacie, 1899 (Important).

DUHIG (J. V.). — The nature of the venom of *Synanceja horrida* (the stonefish). *Zschr. Immun. Forsch.*, 1929, **62**, 3-4, 185-189, 2 fig.

DUHIG (J. V.) et JONES (G.). — The venom apparatus of the stonefish *(Synanceja horrida)*. *Mem. Queensland Mus.*, 1928, **9**, 2, 136-150, 8 fig.

DUHIG (J. V.) et JONES (G.). — Haemotoxin of the venom of *Synanceja horrida*. *Australian Journ. Exp. Biol.*, 1928, **2**, 173-179, 2 tabl. (expériences quantitatives avec le venin sur cobaye, mouton et hématies humaines ; propriétés physiologiques du venin analogues à celles du venin de Naja et du curare).

EVANS (H. M.). — The poison organs and venous of venomous fish. *British Med. J.*, 1921, **2**, 10 (3174), 690-692 (*Trygon*, *Trachinus*, *Scorpæna*, *Synanceia* et *Thalassophryne*. Exp. sur poissons et animaux de labo.).

EVANS (H. M.). — Sting-fish and seafarer. Faber et Faber. London 1943, 1-180.

JUGE. — Note sur le Laffe *(Synanceja verrucosa)* et sa glande à venin avec un dessin du poisson dû à Bompart, île Maurice.

LE MARE (D. W.). — Poisonous Malayan Fish. *Med. J. Malaya*, sept. 1952, **7**, 1, 1-8, 2 fig. (T. D. B. 1953, **50**, 5, 440-441) (*Plotosus*, *Synanceja verrucosa* et *S. horrida*. Serpents marins : *Enhydrina schistosa* : très venimeux mais peu agressifs, Méduses (*Chabybdieidæ*) vers *(Amphinomidæ)* poils urticants.

MC CULLOCH (A. R.). — Stone fishes and the art of camouflage. *Australian Mus. Mag.*, 1925, **2**, 159-162, 3 fig. (article de vulgarisation).

PHISALIX (M.). — Animaux venimeux et venins. Masson et Cie, Paris 1922, **1**, 487-628, fig., 194-232, pl. 4 et 5.

RALPH (C. C.). — Poison of the stone-fish. *Vict. Naturalist*, 1943 (venin de la Synancée en Nouvelle-Guinée), **60**, 77.

SMITH (J. L. B.). — A case of poisoning by the stonefish, *Synancea verrucosa*. *Copeia* 1951, 3, 207-210 (Auto-observation, excellent rapport).

WHITLEY (GILBERT P.) et BOARDMAN (W.). — Quaint creatures of a Coral Isle. *Australian Mus. Mag.*, 1929, **3**, 11, 366-374, fig. 1-13 (Cas mortel de piqûre de *Synanceja horrida*).

MÉMOIRES

UNE SEULE ADMINISTRATION HEBDOMADAIRE PAR LA VOIE BUCCALE D'UN MÉLANGE SULFONE-MÈRE-SULFONE DIPROPYLÉE EST POSSIBLE EN THÉRAPEUTIQUE ANTILÉPREUSE

Par Hervé FLOCH, Françoise DEHEZ et Marcel MAILLOUX (*)

Nous avons étudié cette question depuis déjà longtemps et il y a plusieurs années maintenant que les trois quarts de nos élèves de l'Ecole-Préventorium Marchoux de Cayenne (lépreux tuberculoïdes et indifférenciés non contagieux) sont traités uniformément par une prise buccale de 400 mg. de sulfone-mère (dose correspondant à celle de 600 mg. pour les adultes), deux fois par semaine, avec d'excellents résultats cliniques.

Une telle posologie est facilement surveillée par les Sœurs de l'Ecole et la sulfonémie ainsi obtenue chez nos petits malades est largement suffisante, comme nous l'avons maintes fois vérifié (1). Cependant pour le quart restant des élèves de la même Ecole nous avons dû nous en tenir aux prises quotidiennes pour intolérances gastriques ou générales légères.

Nos essais de prise hebdomadaire (600 mg. pour les mêmes enfants et 800 pour les adultes) n'ont pu être poursuivis, en pratique, pendant plus de quelques semaines (intolérances), sauf exception.

Ce qui reste cependant acquis c'est que la DDS peut être administrée systématiquement en « sulfonothérapie-retard » antilépreuse par la voie buccale (deux prises par semaine) chez la plupart des malades.

Nous utilisons pour cette sulfonothérapie-retard *per os* des comprimés ainsi composés (2) :

Diaminodiphénylsulfone. . .	0,200 g.
Poudre de belladone. . . .	0,010 »
Carbonate de calcium. . . .	0,400 »

Mais, depuis les premiers essais, auxquels nous venons de nous référer, la question des taux actifs de sulfonémie a quelque peu évolué comme nous avons eu l'occasion de le signaler : beaucoup

(*) Séance du 14 novembre 1956.

d'auteurs admettent maintenant que la sulfonémie correspondant à l'administration d'une dose quotidienne *per os* de 50 mg. de DDS est suffisante en thérapeutique antilépreuse.

Ce sont d'ailleurs ces considérations qui nous ont déjà conduits à étudier, puis à admettre, la possibilité de l'administration d'une seule injection sulfonée intramusculaire mensuelle grâce à l'usage de suspensions à 15 0/0 en eau physiologique gélosée à 2 0/00, de « gros cristaux » de sulfone-mère (3).

Ne pouvions-nous en augmentant un peu la dose massive de DDS bien supportée en général (400 mg. chez les enfants, 600 mg. chez les adultes) aboutir à une sulfonémie se maintenant, jusqu'au 7e jour après la prise, à des taux maintenant considérés comme acceptables, ce qui nous conduirait à une seule prise hebdomadaire par la voie buccale ?

*
* *

Nous avons, pour le savoir, pratiqué chez les enfants de l'Ecole Marchoux, de nombreux dosages de sulfone dans le sang et les urines à la suite d'une prise de 400 mg., puis à la suite d'une prise de 500 mg. de *diaminodiphénylsulfone*. Rappelons que la prise hebdomadaire que nous préconisons chez ces enfants, auparavant, et que nous n'avons pu utiliser en pratique comme nous venons de le dire, était de 600 mg.

Nos résultats (en DDS évidemment) sont résumés dans les tableaux I, II, III, IV ci-contre.

Dans les deux séries envisagées la sulfonémie ne peut guère être considérée comme acceptable que pendant quatre jours au maximum. La dose de 500 mg. paraît même donner, d'après les chiffres des tableaux I et II, en règle générale, une sulfonémie moyenne un peu moins élevée que ne le fait la dose de 400 mg. Cette constatation n'a, en réalité, qu'une valeur très relative, si ce n'est qu'elle confirme, tout simplement, et une fois de plus, que biologie n'est pas mathématiques, ce que, hélas, certains ignorent encore : les différences enregistrées ne sont pas significatives.

Nous pouvons affirmer, en tous cas, d'après les chiffres des mêmes tableaux que lorsqu'on augmente, dans les limites qui nous intéressent aujourd'hui, la dose de DDS administrée *per os* ce produit est tout simplement plus rapidement éliminé, ce qui n'est pas le but recherché ! En effet, après administration de la dose de 400 mg. nous trouvons, en moyenne, dans les trois premiers jours, pour la sulfonurie : avant hydrolyse 12,89 et après hydrolyse 14,75, tandis qu'après administration de la dose de 500 mg. nous trouvons pour les mêmes jours : avant hydrolyse 14,61 et après hydrolyse 18,09 (tableau IV).

Tableau I

Sulfonémie après une prise de 400 *mg. de DDS*

(Nombre de malades, enfants : 3).

	Jours après la prise													
	1er		2e		3e		4e		5e		6e		7e	
	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H
Maximums . .	0,62	0,71	0,40	0,52	0,12	0,24	0,12	0,22	traces	0,10	traces	0,07	traces	traces
Minimums . .	0,43	0,64	0,15	0,21	0,09	0,12	traces	0,10	traces	traces	traces	traces	0	traces
Moyennes . .	0,54	0,67	0,29	0,41	0,10	0,18	0,06	0,14	traces	0,05	traces	0,04	traces	traces

Tableau II

Sulfonurie après une prise de 400 *mg. de DDS*

(Nombre de malades, enfants : 3).

	Jours après la prise													
	1er		2e		3e		4e		5e		6e		7e	
	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H
Maximums . .	29,50	30,75	10	11,40	10,90	14,30	3,80	5,80	1,75	2,90	2,80	3,45	2,10	2,75
Minimums . .	17,50	21,50	5,20	6,90	2,90	3,95	2,45	5,50	1,00	1,10	traces	traces	traces	0,17
Moyennes . .	22,83	25,75	8,40	9,43	7,43	9,08	3,35	5,60	1,43	2,08	1,43	1,65	1,03	1,67

Tableau III

Sulfonémie après une prise de 500 *mg. de DDS*

(Nombre de malades, enfants : 6).

	Jours après la prise													
	1er		2e		3e		4e		5e		6e		7e	
	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H
Maximums . .	0,51	1,32	0,32	0,48	0,07	0,15	0,04	0,10	0,05	0,08	traces	traces	traces	traces
Minimums . .	0,40	0,65	0,24	0,33	traces	0,08	traces	0.04	traces	traces	0	traces	0	0
Moyennes . .	0,46	1,09	0,25	0,39	traces	0,12	traces	0,07	traces	traces	traces	traces	traces	traces

Tableau IV

Sulfonurie après une prise de 500 *mg. de DDS*

(Nombre de malades, enfants : 6).

	Jours après la prise													
	1er		2e		3e		4e		5e		6e		7e	
	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H
Maximums . .	46	46	13	19	8,50	14	5,35	7,25	1,75	3,10	1,50	1,90	0,90	0,90
Minimums . .	12	19	5,50	6	3,80	5,25	1,60	2,20	1	1,50	0,20	0,40	0,25	0,25
Moyennes . .	28,50	34,50	9	11,25	6,34	8,52	3,26	4,35	1,37	2,30	0,83	1,79	0,52	0,52

La solution du problème que nous nous sommes proposé de résoudre ne peut donc résider en l'administration (à des enfants rappelons-le) d'une prise hebdomadaire de 500 mg. de DDS à la place de celle de 400 mg. qu'ils absorbent actuellement deux fois par semaine.

* * *

Nous avons étudié, par ailleurs, deux sulfones propylées (diisopropylée ou 3460 CT et monoisopropylée ou 3461 CT) en thérapeutique antilépreuse.

Ces sulfones propylées sont, dans la lèpre, indiscutablement actives par la voie buccale, à la dose quotidienne de 200 mg. (4).

De plus ces sulfones sont nettement moins toxiques, expérimentalement, chez l'animal de laboratoire (8 fois moins environ) et chez l'homme que la *diaminodiphénylsulfone* (5) et sont éliminées plus tardivement que ne l'est celle-ci (6).

Il était donc possible d'espérer pouvoir obtenir un bon résultat en les utilisant en sulfonothérapie-retard par la voie buccale.

Mais, comme toutes les sulfones substituées, les sulfones propylées seront certainement plus coûteuses, commercialisées, que ne l'est la sulfone-mère ; or, c'est là, on le sait, une considération d'importance puisqu'il s'agit d'une thérapeutique à appliquer en grand en ces pays économiquement faibles que sont, très généralement, les pays d'endémicité lépreuse.

Comme la DDS en prises uniques de 400 mg. et 500 mg. nous a donné une sulfonémie suffisante pendant trois et même quatre jours (tableaux I et II) il nous a paru plus intéressant d'étudier dès l'abord un mélange de sulfone propylée et de DDS plutôt que l'une ou l'autre des sulfones propylées seule.

Nous avons commencé par la sulfone 3460, sulfone diisopropylée dont la préparation est plus aisée que celle de la sulfone monoisopropylée et qui, de ce fait, sera certainement moins chère que cette dernière.

Dans nos premiers essais nous avons donc utilisé un mélange à parties égales (mélange à 50 0/0 de DDS) de sulfone diisopropylée et de *diaminodiphénylsulfone* : 400 mg. de DDS + 400 mg. de 3460 chez de grands enfants.

Ensuite, pour augmenter la tolérance des doses administrées et, si possible, les taux de sulfonémie des derniers jours de la semaine, nous avons fait prendre, à des adultes cette fois, une prise de 400 mg. de DDS + 600 mg. de sulfone 3460 (mélange à 40 0/0 de DDS).

Plus tard, à des adultes encore, nous avons administré une prise buccale de 300 mg. de DDS + 700 mg. de sulfone 3460 (mélange à 30 0/0 de DDS).

Toutes ces prises ont été bien acceptées et bien tolérées par nos malades, enfants comme adultes. Cliniquement elles n'ont montré aucune infériorité sur la DDS administrée deux fois par semaine et que nous utilisons avec succès, nous l'avons dit, depuis des années.

Les résultats de nos dosages de sulfone (en DDS) dans le sang et les urines de nos malades (à la suite de l'administration d'une seule prise de ces divers mélanges sulfonés) sont résumés dans les tableaux ci-contre V et VI (mélange sulfoné à 50 0/0 de DDS), VII et VIII (mélange sulfoné à 40 0/0 de DDS), IX et X (mélange sulfoné à 30 0/0 de DDS).

*
* *

Les chiffres du tableau V montrent qu'à la suite d'une prise sulfonée contenant à parties égales de la DDS et de la sulfone dipropylée (400 mg. de chacune d'entre elles chez des enfants) les sulfonémies sont restées suffisantes jusqu'au 7e jour y compris ; voilà la constatation capitale pour nous.

C'est évidemment la sulfone propylée qui, grâce à son élimination lente, a permis de relever les taux de sulfonémie des quatre derniers jours de la semaine, ce que l'augmentation de la dose de DDS (500 mg. au lieu de 400 mg.), nous l'avons vu au tableau III, n'avait pu nous permettre d'obtenir.

On constate, d'ailleurs, que la sulfonémie moyenne des trois premiers jours n'a été que peu augmentée par rapport à celle obtenue avec seulement 400 mg. de DDS. Cette dernière prise donne en effet pour ces trois jours (tableau I) la sulfonémie moyenne de 0,31 avant hydrolyse et celle de 0,42 après hydrolyse, tandis qu'une administration de 400 mg. de DDS + 400 mg. de 3460 (tableau V) donne 0,39 avant hydrolyse et 0,52 après hydrolyse, comme sulfonémie moyenne.

Les chiffres de sulfonurie correspondants, eux, montrent que l'élimination est, dans le second cas (tableau VI), nettement plus importante le deuxième jour (17 avant et 19,26 après hydrolyse) qu'elle ne l'est le même jour (tableau II) dans le premier cas (8,40 avant et 9,43 après hydrolyse). C'est à partir du second jour après la prise que l'élimination de la DDS provenant de la sulfone 3460 s'ajoute à celle de la DDS administrée en nature et ce n'est qu'à partir de ce même deuxième jour que la présence dans le sang de *diaminodiphénylsulfone* provenant de la sulfone propylée se manifeste, pratiquement, dans nos conditions d'administration.

Les taux d'élimination urinaire (reflets des concentrations sanguines) sont nettement plus importants durant les 4e, 5e, 6e et 7e jours après la prise de 400 mg. de DDS + 400 mg. de sulfone 3460 (tableau VI : moyenne de 2,66 avant et de 3,11 après hydrolyse)

Tableau V

Sulfonémie après une prise de 400 *mg. de DDS* + 400 *mg. de sulfone* 3460
(Nombre de malades, enfants : 3).

	Jours après la prise													
	1er		2e		3e		4e		5e		6e		7e	
	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H
Maximums . .	0,56	0,74	0,69	0,78	0,15	0,27	0,15	0,22	0,20	0,20	0,14	0,14	0,10	0,12
Minimums . .	0,44	0,56	0,40	0,57	0,15	0,22	0,07	0,15	0,02	0,07	0,10	0,12	0,07	0,08
Moyennes . .	0,48	0,65	0,53	0,68	0,15	0,24	0,11	0,18	0,11	0,13	0,11	0,13	0,09	0,10

Tableau VI

Sulfonurie après une prise de 400 *mg. de DDS* + 400 *mg. de sulfone* 3460
(Nombre de malades, enfants : 3).

	Jours après la prise													
	1er		2e		3e		4e		5e		6e		7e	
	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H
Maximums . .	24,20	29,70	19,30	21	7,30	8,10	5	5,50	2,90	3,80	2,45	3	2	2,50
Minimums . .	22,50	24,80	14,70	16,10	5	5,50	4	4,50	1	2,70	1,90	1,90	1,75	1,75
Moyennes . .	23,60	27,83	17	19,26	6,10	6,80	4,11	5	2,26	3,10	2,15	2,33	1,83	2

Tableau VII

Sulfonémie après une prise de 400 *mg. de DDS* + 600 *mg. de sulfone* 3460
(Nombre de malades, adultes : 11).

	Jours après la prise													
	1er		2e		3e		4e		5e		6e		7e	
	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H
Maximums . .	0,28	0,36	0,42	0,42	0,29	0,29	0,20	0,23	0,22	0,24	0,15	0,22	0,10	0,12
Minimums . .	0,19	0,31	0,31	0,31	0,20	0,20	0,07	0,07	0,20	0,22	0,12	0,12	0,04	0,04
Moyennes . .	0,23	0,33	0,36	0,36	0,24	0,24	0,15	0,17	0,21	0,23	0,13	0,17	0,07	0,08

Tableau VIII

Sulfonurie après une prise de 400 *mg. de DDS* + 600 *mg. de sulfone* 3460
(Nombre de malades, adultes : 11).

	Jours après la prise													
	1er		2e		3e		4e		5e		6e		7e	
	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H
Maximums . .	19	28,50	12,50	14	8	9,10	6,20	9,25	5	5,90	5	5	3,25	3,75
Minimums . .	13,80	13,80	8,60	11	4,10	4,10	3,10	3,70	2,20	3,30	4,10	4,70	1,50	1,70
Moyennes . .	16,40	21,15	10,50	12,50	6,10	6,60	4,10	6,31	3,60	4,60	4,55	5,35	0,26	2,36

qu'après l'absorption de 400 mg. de DDS seulement (tableau II : moyenne de 1,81 avant et de 2,75 après hydrolyse).

Pour nous, en gros, les taux de sulfonémie et de sulfonurie des trois premiers jours après la prise médicamenteuse sont surtout dus à la DDS en nature contenue dans le mélange administré et ceux des quatre derniers jours de la semaine à la DDS libérée de la molécule de la sulfone dipropylée.

*
* *

Mais quoique cette sulfone propylée soit bien moins toxique, nous l'avons dit, que ne l'est la DDS, l'adjonction de 400 mg. supplémentaires d'une sulfone substituée à 400 mg. de DDS ne peut qu'augmenter la toxicité de ces 400 mg. de sulfone-mère ainsi que les intolérances éventuelles ; or la prise hebdomadaire de 400 mg. de *diaminodiphénylsulfone* est, pratiquement, chez nos enfants, la dose maximum bien supportée.

Il y avait donc, encore, de ce fait, intérêt à chercher à diminuer la proportion de DDS dans le mélange sulfoné que nous avions l'intention d'administrer.

C'est pourquoi nous avons fait un nouvel essai, chez des adultes cette fois, comportant l'administration d'une prise de 400 mg. de DDS + 600 mg. de sulfone dipropylée, soit 1 g. du mélange contenant 40 0/0 de DDS (au lieu de 50 0/0 comme ci-dessus) ; nous considérons en effet, en thérapeutique antilépreuse, que la prise de 1 g. de sulfone chez les adultes correspond à celle de 800 mg. environ du même produit chez les grands enfants de l'Ecole Marchoux.

Après une prise de 400 mg. de DDS + 400 mg. de 3460 (tableau V), nous avions trouvé, pour les quatre derniers jours de la semaine, une sulfonémie moyenne de 0,10 avant hydrolyse et de 0,13 après hydrolyse ; or les chiffres correspondants du tableau VII (administration du mélange à 40 0/0 de DDS) sont un peu supérieurs : 0,14 avant et 0,16 après hydrolyse.

On peut noter aussi sur ces tableaux que la sulfonémie est un peu diminuée dans les premiers jours lors de la prise du mélange à 40 0/0 de DDS, ce qui n'est en somme que fort peu étonnant puisque la quantité de DDS administrée en nature est moindre dans ce cas.

L'étude des taux de sulfonurie donne des renseignements analogues, plus parlants même, parce que de valeur numérique nettement supérieure, que ceux des taux de sulfonémie.

Durant les quatre derniers jours du tableau VI (mélange à 50 0/0 de DDS) on trouve, en effet, les moyennes de sulfonurie de : 2,66 avant et 3,11 après hydrolyse tandis que les chiffres correspondants du tableau VIII (mélange à 40 0/0 de DDS) sont 3,58 avant et 4,65 après hydrolyse.

Le but recherché est atteint : le mélange à 40 0/0 de DDS + 60 0/0 de sulfone dipropylée donne des taux de sulfonémie et de sulfonurie, durant les derniers jours de la semaine, supérieurs à ceux que donne le mélange à parties égales de ces deux mêmes sulfones ; or l'amélioration de la sulfonémie hebdomadaire que nous constatons ici correspond en outre à une diminution de la toxicité du mélange sulfoné administré ; l'avantage ainsi obtenu est donc indiscutable.

*
* *

Nous avons poursuivi plus avant nos tentatives, toujours dans le même sens, en administrant à des adultes 300 mg. de DDS + 700 mg. de sulfone 3460 (ce mélange, encore administré à la dose totale de 1 g., ne contient, cette fois, que 30 0/0 de DDS).

Les taux de sulfonémie (tableau IX) et de sulfonurie (tableau X) sont toujours largement suffisants, durant les trois premiers jours de la semaine, en dépit de la diminution de la quantité de DDS administrée : 300 mg. au lieu de 400 mg.

Pendant les quatre derniers jours nous trouvons, pour la sulfonémie moyenne, 0,15 avant pour 0,16 après hydrolyse et pour la sulfonurie moyenne 2,90 avant pour 3,54 après hydrolyse.

Ces chiffres sont un peu moins élevés (quoique très suffisants) que ceux obtenus après l'administration de 1 g. du mélange à 40 0/0 de DDS et 60 0/0 de sulfone 3460 (tableaux VII et VIII), mais sont encore supérieurs aux taux enregistrés après une prise de mélange à 50 0/0 de chaque sulfone (tableaux V et VI).

Les proportions de 25 0/0 de DDS et 75 0/0 de sulfone propylée peuvent donc, certainement, être atteintes et recommandées en définitive.

*
* *

En conclusion, 300 mg. de DDS + 700 mg. de sulfone 3460 (ou 250 mg. de DDS + 750 mg. de sulfone 3460) sont chez les adultes moins toxiques que 500 mg. de DDS et sont, par la quasi-totalité des malades, très bien supportés.

Nous pensons donc pouvoir recommander en thérapeutique antilépreuse courante l'administration hebdomadaire, *per os*, d'une prise d'un mélange contenant 25 0/0 à 30 0/0 de DDS et 70 0/0 à 75 0/0 de sulfone diisopropylée.

Une présentation en comprimés de 250 mg. du mélange avec, si nécessaire du point de vue tolérance stomacale, poudre de belladone et carbonate de calcium serait particulièrement pratique.

La prise hebdomadaire doit être 1 g. (4 comprimés) pour les adultes et 0 g. 750 (3 comprimés) chez les enfants de 10 à 15 ans.

Tableau IX

Sulfonémie après une prise de 300 mg. de DDS + 700 mg. de sulfone 3460
(Nombre de malades, adultes : 6).

	Jours après la prise													
	1er		2e		3e		4e		5e		6e		7e	
	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H
Maximums . .	0,85	1,60	0,31	0,40	0,23	0,25	0,47	0,47	0,15	0,15	0,07	0,09	0,17	0,17
Minimums . .	0,38	0,38	0,22	0,31	0,20	0,20	0,18	0,18	0,07	0,09	0,06	0,06	0,05	0,05
Moyennes . .	0,56	0,84	0,25	0,34	0,21	0,22	0,35	0,36	0,10	0,13	0,07	0,08	0,09	0,09

Tableau X

Sulfonurie après une prise de 300 mg. de DDS + 700 mg. de sulfone 3460
(Nombre de malades, adultes : 6).

	Jours après la prise													
	1er		2e		3e		4e		5e		6e		7e	
	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H	SH	H
Maximums . .	24	26,60	11,50	14	3,40	4,50	5,50	5,70	4,50	5,80	1,70	2,30	3,25	3,80
Minimums . .	11,25	12	6,20	9,50	3,30	4	4,30	5,25	1,75	2,45	0,80	1,60	1,25	2,10
Moyennes . .	16,35	17,46	8,85	11,75	3,30	4,20	5,02	5,42	3,02	4,02	1,25	1,95	2,32	2,78

Il est bien entendu que la posologie que nous recommandons ne sera atteinte que lentement, en trois mois par exemple, car nous avons déjà souligné à plusieurs reprises que les doses massives de DDS que nous utilisons *per os* ne le sont, à l'origine, que chez les malades déjà adaptés aux sulfones.

Dans les trois premiers mois il sera aussi utile d'administrer du protaxalate de fer qui peut être éventuellement d'ailleurs introduit dans les comprimés comme il l'est déjà dans certains comprimés de disulfone.

Une telle thérapeutique-retard *per os* peut être utilisée seule ou en association avec une injection intramusculaire-retard de DDS en eau gélosée ; c'est ainsi que si l'on veut relever les taux de sulfonémie de la quatrième semaine après l'injection « mensuelle » on peut faire prendre au début de cette quatrième semaine une prise massive buccale telle celle que nous recommandons aujourd'hui.

Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.

Bibliographie

(1) Floch (H.) et Lecuiller (A.). — Peut-on considérer une posologie-retard de la diaminodiphénylsulfone administrée par la voie buccale dans le traitement de la lèpre. *Archives de l'Institut Pastèur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 237, août 1951.

(2) Floch (H.), Lecuiller (A.) et Sureau (P.). — L'utilisation de la sulfone-mère à doses massives par la voie buccale dans le traitement de la lèpre. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 256, février 1952.

(3) Floch (H.) et Gélard (A.). — Une injection intramusculaire de 1 g. 80 de diaminodiphénylsulfone peut donner une sulfonémie satisfaisante pendant un mois. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 340, septembre 1954.

(4) Floch (H.). — Activités thérapeutiques antilépreuses de la sulfone monoisopropylée et de la sulfone diisopropylée. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 401, juillet 1956.

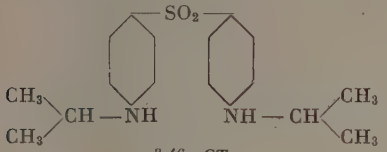
(5) Floch (H.). — Mode d'action de la sulfone monopropylée et de la sulfone dipropylée en thérapeutique antilépreuse. Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane en 1955. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 392, avril 1956.

(6) Floch (H.) et Dehez (F.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (X) Comment agissent la sulfone monoisopropylée et la sulfone diisopropylée administrées par la voie buccale. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 400, juillet 1956.

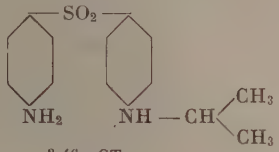
Discussion.

Mme Tréfouel. — Nous indiquons que M. Floch expérimente dans la lèpre humaine les sulfones 3460 et 3461 CT depuis juillet 1955 avec des résultats thérapeutiques très encourageants.

Ces sulfones ont été préparées au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur par Mme de Lestrange ; elles possèdent les formules développées suivantes :



3.460 CT
(diisopropyle)



3.461 CT
(monoisopropyle)

M. Fernand Boyer a pratiqué avec elles, depuis septembre 1954, des essais sur souris et rats afin d'en connaître, *premièrement* la toxicité ; *deuxièmement*, l'activité *in vitro* et *in vivo* sur quelques germes à gram positif et gram négatif ; *troisièmement* l'absorption, l'élimination et la coupure éventuelle ; les sulfonémie et sulfonurie ont été mises en évidence par des dosages chimiques et par la chromatographie de partage sur papier.

Le docteur Jacob a comparé ces deux sulfones à la sulfone-mère, DDD, au point de vue tolérance sur : souris, rats, lapins et chiens.

Enfin, Mme Grumbach a expérimenté comparativement sur la tuberculose de la souris les 3460, 3461 et DDS.

Les résultats, maintenant très nets, obtenus par ces différents auteurs, seront publiés en détail à la prochaine séance de la Pathologie Exotique.

SUR LES RÉACTIONS LÉPREUSES ET LEUR PRONOSTIC

Par Hervé FLOCH et Marcel MAILLOUX (*)

Les réactions lépreuses posent encore aux léprologues un problème bien difficile à résoudre (1). La question de leur classification continue d'ailleurs à se compliquer singulièrement comme vient de le faire remarquer Wade : « The good old days of comfortable simplicity are gone » (2).

(*) Séance du 14 novembre 1956.

Toutes les « réactions lépreuses » ont comme principal caractère commun d'être des phénomènes aigus de la lèpre.

Leurs symptômes sont d'une part généraux, d'autre part locaux (cutanés, nerveux et oculaires entre autres).

Parmi les réactions lépreuses, il faut dès l'abord distinguer, personne ne l'ignore plus, les réactions tuberculoïdes et les réactions lépromateuses, sans compter les réactions frontières admises par le VIe Congrès International de la Lèpre de Madrid (3).

Au sein des réactions tuberculoïdes, il semble qu'il soit logique de différencier la lèpre tuberculoïde réactionnelle (réaction tuberculoïde *ab initio* de Souza Campos (4), de la lèpre tuberculoïde en réaction, et de faire une place à côté d'elles à la lèpre frontière réactionnelle.

Les réactions lépromateuses sont bien plus diverses encore. Elles comprennent d'abord les « lépromatisations aiguës » de Souza Lima (5) qui sont les vraies « lèpres lépromateuses en réaction » (*ab initio* ou non), puis les « poussées », de beaucoup les plus fréquentes, d'érythèmes noueux ou d'érythèmes polymorphes de la lèpre (5), enfin ce que Souza Lima encore appelle les « pseudo-exacerbations (6), les Japonais (récemment) « infiltration aiguës (7) et pourquoi Wade propose le nom de « reversal reactions » (2).

*
* *

Ce sont uniquement les épisodes réactionnels chez les lépromateux qui vont nous intéresser ici, d'un point de vue assez particulier d'ailleurs : celui de leur pronostic et de leur action sur l'évolution ultérieure de la lèpre, d'où découle l'intérêt de les provoquer artificiellement.

Tous les lépromateux ne font pas de réactions, et, chez un même malade, si, quelquefois, elles se répètent au point de devenir subintrantes, souvent elles diminuent de fréquence et d'intensité pour disparaître avec le temps.

Ceci est plus particulièrement vrai en thérapeutique antilépreuse. Il est en effet noté qu'en général chez les malades soumis au traitement sulfoné les réactions si elles se font plus fréquentes lors des premiers mois de traitement diminuent et s'espacent avec les années : plus rares durant la seconde année elles le deviennent plus encore durant la troisième et la quatrième pour finalement disparaître..., souvent d'ailleurs plus tôt que ce schéma ne l'indique.

Rappelons en passant que nous avons constaté que ces réactions sont plus fréquentes lorsque la sulfone-mère est administrée par la voie buccale (47 0/0) que lorsqu'elle l'est (8 0/0) par la voie intramusculaire (1).

La pathogénie des réactions lépromateuses demeure toujours mystérieuse, et beaucoup de leurs facteurs déclenchants sont encore inconnus. Nous ne ferons qu'en citer ici quelques-uns, qui nous ont semblé, personnellement, plus particulièrement importants.

Certaines « réactions lépromateuses » sont provoquées par des vaccinations (surtout antivarioliques), des thérapeutiques (surtout antigéniques par des mycobactéries diverses, mais aussi sulfonothérapie, on le sait) (8), des maladies intercurrentes (fièvre typhoïde notamment), la grossesse et l'accouchement.

Ces derniers (grossesse et accouchement) jouent indiscutablement un rôle déclenchant que nous avons plusieurs fois constaté, et, en particulier chez de jeunes femmes qui, ont, peu de temps après un accouchement, présenté une réaction lépromateuse, alors que jusque-là, elles n'étaient que des « indifférenciées » anciennes ne présentant, depuis des mois et même des années que de minimes lésions cicatricielles que beaucoup auraient pensé absolument éteintes..., nous sommes plus prudents pour notre part. Ces faits nous permettent de souligner qu'à nos yeux il est très important de continuer le traitement sulfoné durant la grossesse et l'allaitement, alors que l'on est trop souvent poussé à l'interrompre à ce moment sans aucune raison valable d'ailleurs.

* * *

Du point de vue pratique les réactions lépromateuses posant un problème pronostique important : celui de l'avenir immédiat des malades et, une fois l'épisode réactionnel terminé, celui de leur avenir lointain, c'est-à-dire celui de l'action de ces réactions lépromateuses sur l'évolution de la lèpre en général.

Si de nombreuses observations ont été faites à ce sujet, beaucoup d'entre elles sont contradictoires.

S. Schujman, lui, est catégorique : « La réaction lépreuse a une influence favorable sur l'évolution ultérieure des lépromateux (9) ».

Ceci est plus ou moins confirmé par quelques autres auteurs. Nous citerons à ce sujet, à titre d'exemple, J. Tisseuil : « En général la crise a une évolution favorable et elle est le prélude d'une amélioration locale et générale » (10).

Mais chez les lépreux vaccinés contre la variole, E. Guillaumóu (11) constate seulement que « les malades ayant fait une réaction lépreuse ne semblent pas en avoir tiré un bénéfice certain ».

L. M. Bechelli et E. C. Valente vont bien plus loin : « la réaction lépreuse a exercé une action favorable sur quelques cas lépromateux et défavorable dans la majorité des cas » (12).

L. Souza Lima et Maurano (5) sont, à juste titre, plus éclecti-

ques, et avec eux il faut différencier à ce point de vue la réaction vraie (réaction lépromateuse) des poussées d'érythèmes noueux et polymorphes de la lèpre ; il faut même en distinguer aussi maintenant la « pseudo-exacerbation ».

Pour les derniers auteurs ci-dessus, après les *réactions lépromateuses vraies* la maladie est plus grave qu'avant la crise ; ces réactions ne peuvent donc être considérées comme bénéficielles ; nous partageons entièrement cette opinion.

Le pronostic des *érythèmes noueux et polymorphes de la lèpre* est variable, car, si des améliorations cliniques sont en général enregistrées après les « poussées », celles-ci peuvent devenir subintrantes, atteindre gravement l'état général. Souza Lima est très affirmatif en conclusion : pour lui, les poussées d'érythèmes noueux et polymorphes de la lèpre ont une influence favorable sur l'évolution ultérieure de la maladie (13) ; mais cet auteur remarque n'avoir pas enregistré de décès lors de ces poussées, quoiqu'il en envisage cependant la possibilité ; quant à nous la constatation (que nous avons faite plusieurs fois) de décès provoqués par des réactions de ce type nous rend très circonspects.

La *pseudo-exacerbation*, elle, est bien particulière car elle se manifeste par l'apparition de critères tuberculoïdes chez des lépromateux, en général, d'ailleurs, sous l'influence du traitement sulfoné. Il est fort possible, comme le pense Rodriguez, qu'il s'agisse alors d'anciens malades « frontières » réagissant, ainsi, favorablement à cette thérapeutique. Nous avons, il y a déjà longtemps (8), nous-mêmes enregistré de telles pseudo-exacerbations, ajoutant : « il serait à souhaiter que la pseudo-exacerbation, elle, plus nettement témoin d'un changement heureux du terrain dans la lutte contre le *Bacille de Hansen*, soit plus fréquemment rencontrée qu'elle ne l'est ».

En général nous constatons d'ailleurs que les lépreux « frontières » répondent mieux à la thérapeutique sulfonée que ne le sont les « vrais lépromateux », au point d'en faire presque un élément de diagnostic différentiel entre ces deux types de lèpre.

*
* *

S. Schujman remarque d'autre part que les réactions lépreuses provoquées (irrégulièrement) chez les lépromateux, soit à l'aide de l'iodure de potassium, soit à l'aide de la vaccination antivariolique, ont la même action favorable que les réactions lépreuses spontanées sur l'évolution de la lèpre : « En los casos de reaccion provocada, ha constatado los mismos efectos beneficos, tanto immediatos como alejados que suelen dar las reacciones espontaneas » (14).

Mais peut-on de ce fait songer, avec l'auteur argentin, à provoquer des réactions lépreuses chez les lépromateux en traitement ?

Pour nous faire une opinion personnelle à ce sujet nous avons étudié l'évolution de la maladie chez 26 lépreux lépromateux traités au Dispensaire B de Cayenne, ayant eu des épisodes réactionnels durant les années précédentes, mais sans vouloir distinguer systématiquement entre les types de leurs réactions lépreuses, car nous ne sommes pas maîtres, semble-t-il, des types réactionnels que nous pourrions éventuellement déclencher artificiellement.

Comparativement nous avons étudié, à titre de « témoins », le même nombre de lépromateux choisis dans nos fichiers parmi les suivants immédiats de chacun des lépromateux présentant des réactions.

Les tableaux I et II ci-dessous résument nos constatations.

TABLEAU I

Lépromateux ayant présenté des épisodes réactionnels.

Malades	Négativés bactériologiquement		En régression bactériologique		Inchangés bactériologiquement		Totaux	
	Total	o/o	Total	o/o	Total	o/o	Généraux	o/o
Améliorés. . .	13	50	4	15			17	65
Aggravés . . .					7	27	7	27
Décédés . . .					2	8	2	8
Totaux. . . .	13	50	4	15	9	35	26	100

Nous y voyons que, sur un total de 26 malades lépromateux ayant présenté des réactions (Tableau I), nous avons observé 17 améliorations cliniques, soit 65 o/o ; chez eux l'état général s'améliore, les lépromes et les infiltrations lépromateuses s'affaissent, se flétrissent et brunissent, les macules prennent un aspect cicatriciel.

Parmi ces cas, 13 (50 o/o) sont actuellement négativés bactériologiquement et 4 autres (15 o/o) sont tout près de l'être (*Bacilles de Hansen* très rares, granuleux ou réduits à l'état de simples granulations alcoolo-acido-résistantes).

La régression histologique, en général, on le sait, suit dans le temps la régression bactériologique pour aboutir, finalement, dans les cas les plus favorables, à une « inflammation chronique non spécifique » résiduelle.

TABLEAU II

Lépromateux « témoins » n'ayant pas présenté d'épisodes réactionnels.

Malades	Négativés bactériologiquement		En régression bactériologique		Inchangés bactériologiquement		Totaux	
	Total	o/o	Total	o/o	Total	o/o	Généraux	o/o
Améliorés. . .	13	50	7	27			20	77
Aggravés . . .					6	23	6	23
Décédés. . . .								
Totaux. . . .	13	50	7	27	6	23	26	100

Dans le groupe de nos 26 lépromateux témoins (Tableau II) n'ayant pas présenté de réaction, 20 sont améliorés (77 0/0).

Dans cette série, 13 sont bactériologiquement négativés (50 0/0) et 7 autres (27 0/0) sont près de l'être avec, histologiquement, soit un aspect cicatriciel soit une régression partielle.

Parmi les lépromateux ayant présenté un épisode réactionnel, 7 sont aggravés (27 0/0). Cliniquement, on remarque chez eux, l'apparition de lésions nouvelles et un état général déficient. Tous ces malades, pour une raison ou pour une autre, notons-le en passant, n'ont guère suivi de traitement sulfoné régulier. La biopsie montre encore chez eux de nombreux *Bacilles de Hansen*, voire des globis, et, histologiquement, une infiltration lépromateuse typique.

Dans le lot des lépromateux témoins, nous en relevons 6 qui sont aggravés (23 0/0), eux aussi au moins très irrégulièrement traités.

Il est à remarquer que nos chiffres de négativation bactériologique sont exactement semblables (50 0/0) chez les malades ayant présenté des épisode réactionnels et chez ceux n'en ayant pas présenté ; c'est d'ailleurs ce même chiffre que nous atteignons maintenant sur l'ensemble de nos lépromateux traités par les sulfones.

Pratiquement les chiffres correspondants sont quasi identiques dans les deux catégories de malades.

Il nous semble finalement bien difficile de dire, avec quelque certitude, quelle est l'influence réelle des réactions lépreuses sur l'évolution de la lèpre chez des malades lépromateux soumis à la sulfonothérapie.

Mais un fait important est cependant à noter : parmi les lépromateux ayant présenté des épisodes réactionnels nous relevons 2 décès (8 0/0) et l'issue fatale dans ces deux cas a été le résultat direct, indiscutablement, de la réaction elle-même (érythèmes polymorphes de la lèpre) ; par contre chez nos malades témoins, nous n'enregistrons aucun décès.

*
* *

Nous reconnaissons cependant avoir, et non rarement, constaté que des épisodes aigus chez des lépromateux soumis à la sulfonothérapie avaient un évident effet bienfaisant rapide, spectaculaire, sur l'évolution de l'affection. Mais trop souvent à nos yeux ces épisodes aigus évoluent gravement pouvant même avoir une issue fatale, ce qui représente un danger non négligeable des réactions déclenchées artificiellement.

Nous croyons de ce fait seul qu'il est difficile, pour le moment, de recommander ce déclenchement artificiel de réactions chez des lépromateux dans un but thérapeutique.

Mais cela n'est pas une condamnation absolue de la méthode ; il est nécessaire en effet de distinguer d'abord entre eux les types des réactions provoquées.

Seule jusqu'ici la « reversal reaction » paraît d'un pronostic sûr et favorable ; mais ce serait la sulfonothérapie qui provoquerait son apparition en règle générale et nous ne manquons jamais de soumettre au traitement sulfoné nos lépromateux comme nos autres lépreux.

Les érythèmes noueux et polymorphes de la lèpre sont très souvent bénéficiels ; de ce fait, il pourrait être intéressant de les déclencher spécifiquement, si nous en avions la possibilité avec quelque certitude et surtout si nous étions maîtres de leur évolution. Il semblerait, d'après le travail de Schujman (14) que peut-être l'iodure de potassium serait plus indiqué que la vaccination antivariolique (par exemple) pour les provoquer.

Quant à la véritable réaction lépromateuse elle est toujours préjudiciable et il faudrait savoir l'éviter à coup sûr.

Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.

Bibliographie

(1) Floch (H.) et Destombes (P.). — Réactions léprotiques et traitements sulfonés. *Bull. Soc. Path. exot.*, nov.-déc. 1950, **43**, 11-12, 726.

(2) Wade (H. W.). — A tuberculoid like reaction in lepromatous leprosy. *Int. Journ. of Leprosy*, oct.-déc. 1955, **23**, 4, 443-446.

(3) Floch (H.). — Le VIe Congrès International de Léprologie (I). Généralités. Rapport de la Commission de Classification. Discussion. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 320, mars 1954.

(4) Souza Campos (N.) and Rath de Souza (P.). — Reactional states in leprosy, lepra reaction, tuberculoid reactivation (tuberculoid lepra reaction), reactional tuberculoid leprosy, border line (limitantes) lesions. *International Journal of Leprosy*, 1954, **22**, 2, 259-273.

(5) Souza Lima (L. de) et Maurano (F.). — Reaçao leprotica. I. Vol. Servico Nacional de Lepra. Rio de Janeiro, Brasil 1949.

(6) Souza Lima (L. de) and Rath de Souza (P.). — Pseudo exacerbaçao da lepra pelas diamino-diphénylsulfones. *V. Congr. Internac. Lepra. Havana*, 1948, 205-206.

(7) Lara (C. B.) and Tiong (J. O.). — The problem of the negative immates in the Culion Sanitarium. *International Journal of Leprosy*, oct.-déc. 1955, **23**, 4, 361-369.

(8) Floch (H.) et Destombes (P.). — Manifestations cutanées et nerveuses de type réactionnel constatées au cours du traitement sulfoné de la lèpre. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication nº 192, mai 1949.

(9) Schujman (S.). — Reaccion leprosa provocada. *Memoria de la Tercera Conferencia Panamericana de Leprologia*, 1953, **1**, 162-166.

(10) Tisseuil (J.). — Contribution à l'étude de la réaction lépreuse. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1938, **31**, 6, 469-471.

(11) Guillaumou (E.). — Réactions lépreuses provoquées par la vaccination jennérienne. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1939, **32**, 2, 129-134.

(12) Bechelli (L. M.) et Valente (E. C.). — L'influence de la réaction léprotique sur la marche des lésions lépreuses. *Rev. Bras. Lepr.*, nº spécial, 1937, **5**, 167.

(13) Souza Lima (L. de), Schujman (S.) et Barros (L. M.). — Influencia de la reaccion leprotica en la evoluccion de lepra cutanea. *Rev. Bras. Lepr.*, 1936, **4**, 129.

(14) Schujman (S.). — Reaccion leprosa provocada con fines terapeuticas. *El Dia Medico*, 1955, **27**, 20.

RECHERCHE DES BACTÉRIOPHAGES ANTI-BACILLE DE WHITMORE DANS LES EAUX STAGNANTES A HANOI (**)

Par H. LECLERC et P. SUREAU (*)

La persistance du bacille de Whitmore dans le milieu extérieur et le mode de transmission de la mélioïdose sont à l'origine de nombreuses controverses. La grande résistance de ce germe mésotrope,

(*) Séance du 14 novembre 1956.

(**) Nous remercions ici le docteur P. Nicolle aux conseils de qui nous devons d'avoir pu mener à bien cette étude.

cultivable dans l'eau de robinet à 30° plaide en faveur de sa présence dans les milieux naturels et de la contamination à partir de ceux-ci Mélangé à la poussière du sol, le bacille de Whitmore a pu être retrouvé après 27 jours d'exposition à 27° (Stanton et Fletcher (1)). Il peut vivre de nombreuses semaines dans l'eau (44 jours au cours d'une expérience), dans les urines (17 jours) il résiste à la putréfaction dans les cadavres au moins une semaine. Les recherches sur le métabolisme du bacille de Whitmore effectuées par P. de Lajudie et E. R. Brygoo (3), puis L. Chambon et P. de Lajudie (4) ont contribué à mettre en évidence ses exigences réduites. En 1937, Vaucel (2) isola le germe de cobayes aux flancs sacrifiés qu'il avait immergés durant 3/4 d'heure environ dans des eaux de rizières.

L. Chambon (5) au cours de l'année 1954 a apporté la preuve définitive de l'existence du bacille dans la nature sous sa forme pathogène. Dans 150 échantillons d'eau L. Chambon a isolé 7 souches agglutinables et pathogènes et 5 souches présentant les caractères culturaux et biochimiques du bacille de Whitmore, mais non pathogènes pour le cobaye.

Etant donné la fréquence de la mélioïdose au Vietnam, il est à prévoir que l'existence du bacille de Whitmore à l'état pathogène ou saprophyte n'est pas chose rare dans les milieux naturels tels que les eaux, les boues, les mares de cette région. La recherche directe de *Malleomyces pseudomallei* ne saurait cependant en rendre un compte exact vu les difficultés de cette recherche et ses résultats souvent décevants. Nous avons pensé avoir plus de succès en utilisant une méthode indirecte.

Ainsi que l'avait pressenti d'Herelle, la recherche des bactériophages est devenue une méthode applicable à la détection des bactéries pathogènes. L'usage en a été préconisé en ce qui concerne les phages *Vi*. En période d'épidémie les eaux polluées contiennent constamment des bactériophages correspondant aux bactéries pathogènes causales. Si le bacille de Whitmore est présent ou a été présent dans les eaux des mares, des fleuves ou des étangs, nous devons y déceler les bactériophages correspondants.

Nous avons donc pensé que la technique utilisée pour la détection des bactériophages anti-typhi *Vi* pouvait être appliquée à celle des bactériophages anti-bacille de Whitmore. Cependant il nous faut tenir compte que, si la découverte de l'antigène *Vi* chez le bacille d'Eberth par Felix et Pitt permet l'isolement de phages que, dans certaines conditions, nous pouvons considérer comme spécifiques, on ne saurait par contre être aussi catégorique en ce qui concerne le bactériophage anti-Whitmore. La composition antigénique du bacille de Whitmore est en effet encore mal connue. L. Chambon et J. Fournier (6) (7) pensent à l'existence de trois sortes d'anti-

gènes principaux : un antigène muqueux qu'ils appellent M, un antigène somatique appelé O, enfin un antigène d'enveloppe appelé K. D'après ces auteurs une relation peut s'établir entre cet antigène K et l'apparence de capsules, particulièrement nettes à l'examen en contraste de phase. Cet antigène paraît du moins lié aux propriétés morphologiques, culturales, biochimiques et de virulence du bacille. Serait-il capable d'orienter la fixation élective des phages correspondants ? Pourrait-il permettre le développement de ces phages en assurant la destruction des germes ? D'autres germes bactériens tels que ceux des genres *Achromobacter*, *Flavobacterium*, ou même *Pseudomonas* (on a souvent rapproché *M. pseudomallei* du bacille Pyocyanique) ne comportent-ils pas une parenté dans leur structure antigénique, permettant ainsi le développement de phages dont l'origine sera discutée ?

La première partie du présent travail définit notre matériel et notre méthode pour la recherche des phages. Une seconde partie est consacrée à l'exposé des résultats et à la recherche de la spécificité des phages anti-Whitmore que nous avons isolés.

Première partie

Matériel et méthode.

I. — *Les germes utilisés.*

Au début de nos recherches, nous nous sommes adressés à la souche C 141 de Saigon. Cette souche, qui est utilisée pour la préparation des sérums agglutinants, et de certains antigènes, est considérée comme espèce type. Après plusieurs mois de vaines recherches nous avons isolé un phage nécessitant de très nombreux passages pour acquérir une activité lytique appréciable. Ayant fait agir ce phage sur quelques souches de collection, nous avons remarqué des différences notables de sensibilité. La souche locale *Whitmore* 5 *isolée à Hanoï*, s'étant révélée particulièrement sensible, fut dès lors utilisée après contrôle sérologique en même temps que la souche C 141 de Saigon.

II. — *Les prélèvements.*

Nos analyses portent uniquement sur des échantillons d'eau en provenance des nombreux lacs et mares jalonnant la ville. Les eaux croupissantes des berges du fleuve rouge sont également étudiées. De février à avril 1956 inclus, 152 échantillons d'eau prélevés à des endroits divers et choisis au hasard sont utilisés pour nos expériences.

III. — *Méthode d'isolement.*

Cette méthode est inspirée de celles de Mme Guelin (8) et de Buttiaux (9).

— L'eau prélevée est centrifugée lorsqu'elle est trouble. Elle est ensuite filtrée sur bougie L3 afin d'éliminer toutes les bactéries présentes en laissant intacts les bactériophages. Les bougies L3 sont montées soit sur fiole de Kitasato, soit sur tubes de verre à embouchure latérale spécialement fabriqués selon nos indications.

— Nous utilisons le maximum d'eau filtrée soit 50 cm^3 d'environ que nous mélangeons dans un ballon de 150 cm^3 à 50 cm^3 de bouillon ou d'eau peptonée.

— Nous ensemençons les ballons (en nombre correspondant au nombre d'échantillons d'eau) avec la suspension du germe ou du groupe de germes choisis (culture de 18 heures sur gélose inclinée).

— Les ballons sont ensuite incubés à 37° durant 16 à 18 heures (une nuit).

— Le chauffage à 56° au bain-marie pendant 30 minutes permet d'éliminer toutes les bactéries vivantes alors que les bactériophages restent généralement indemnes.

— Nous pratiquons l'épreuve définitive en déposant sur la plaque de gélose inoculée puis séchée 1/2 heure à 37° les oses de liquide provenant des ballons.

— Les épreuves sont répétées autant de fois que le nombre de prélèvements l'exige.

— Les lectures interviennent 16 à 18 heures après l'inoculation, le bacille de Whitmore se développant lentement.

— Un résultat positif se caractérise par la présence de petites plages vierges. Jamais, à ce stade de nos recherches, nous n'observons de lyse confluente sur la surface limitée par l'empreinte de la goutte comme c'est le cas pour les phages anti-Coli, anti-Shiga ou anti-Eberth.

IV. — *Exaltation de la virulence.*

Après l'obtention de ces quelques plages, nous pratiquons plusieurs passages sur la souche détectrice afin que le bactériophage acquière une activité notable se manifestant par une lyse confluente sur plaque de gélose. Pour cela il nous suffit de repiquer nos plages sur une culture jeune en bouillon du germe utilisé. Après filtration sur bougie L3, nous effectuons un second passage à partir de ce premier filtrat, et ainsi de suite jusqu'à obtention d'une virulence suffisante (lyse confluente).

SECONDE PARTIE

Résultats et étude des bactériophages isolés.

Sur 152 échantillons d'eau prélevés, nous avons décelé la présence de phages anti-Whitmore 30 fois à partir de la souche locale *Whitmore* 5 soit dans 20 0/0 des cas, pourcentage impressionnant si on le compare aux résultats de la recherche directe du germe.

Ces phages sont-ils spécifiques ? Apportent-ils la preuve de la présence du bacille dans le matériel de prélèvement ? Dans le but d'apporter quelques éclaircissements à ce problème, nous avons fait agir nos bactériophages sur certaines souches étrangères à l'espèce *M. pseudomallei* mais plus ou moins proches d'elle et susceptibles de parenté antigénique avec elle, ainsi que sur toutes les souches de bacilles de Whitmore en notre possession. Nous pensons avoir respecté au cours de notre étude les conditions qui rendent valables les résultats des manipulations phagiques. Nous avons effectué des croisements sur plaques de gélose. Nous avons testé ainsi 24 phages qui, après exaltation de leur virulence, ont manifesté une activité lytique nette (lyse confluente).

Après avoir divisé le fond d'une boîte de Pétri à l'aide d'un crayon gras en autant de cases qu'il existe de phages à tester, nous inoculons la plaque de gélose avec le germe utilisé. Après séchage des boîtes 30 minutes à 37°, nous déposons les oses de liquide phagique sur les surfaces correspondantes ainsi délimitées. Nous apprécions les résultats d'après le schéma suivant, schéma surtout qualitatif (une grande précision dans la sensibilité des lyses observées n'est pas indispensable au but que nous poursuivons) :

LC = lyse confluente voilée ou non.
\+ = quelques plages.
— = pas de plages.

Les résultats sont exposés dans les tableaux I, II et III ci-dessous.

Sur le tableau II, les chiffres 1, 2, 3 inscrits horizontalement désignent les phages 1, 2, 3... isolés à partir de la souche *Whitmore* 5. Les souches bactériennes sont numérotées verticalement de 1 à 36.

Les résultats peuvent être interprétés de la façon suivante :

1° Le tableau I montre que les 24 bactériophages testés ne manifestent aucune activité lytique vis-à-vis de 25 souches d'*Achromobacter*. De même, 10 souches de *Flavobacterium* et 8 souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont totalement insensibles.

Tableau I

	Activité lytique des bactériophages 1 à 24
25 souches *Achromobacter* (7 souches agglutinées par le sérum anti-Whitmore et 18 souches non agglutinées)	Nulle
8 souches *Pseudomonas aeruginosa*.	Nulle
10 souches *Flavobacterium*.	Nulle

Ces résultats témoignent de l'absence de récepteurs bactériens communs au bacille de Whitmore et à l'une quelconque de ces souches. Ils s'inscrivent en faveur de la spécificité de nos phages, mais nous nous gardons de généraliser et d'étendre nos conclusions à la totalité des espèces bactériennes voisines de *M. pseudomallei*.

Si nos phages sont spécifiques, ils établissent que le bacille de Whitmore (à l'état pathogène ou saprophyte) est fort répandu dans les milieux extérieurs, ainsi que le soupçonnent certains épidémiologistes pour qui la mélioïdose, chez l'homme et chez les animaux, est plus méconnue que réellement rare.

2° Les croisements entre 36 souches de bacilles de Whitmore inscrits dans les tableaux II et III mettent en évidence une activité lytique appréciable sur 26 d'entre eux. Nos phages sont donc bien caractéristiques d'un antigène Whitmore spécifique ou non. Cette différence de sensibilité entre les souches fait envisager l'existence de types phagiques différents à l'intérieur d'un même groupe sérologique.

3° Parmi les 36 souches testées, les 10 qui ont été isolées à Hanoï se sont toutes révélées sensibles aux phages isolés à partir d'une souche de Hanoï. Sur les 26 souches de Saigon, 10 sont totalement insensibles, et parmi elles la souche C 141 considérée comme souche-type, et employée pour la production des sérums agglutinants et des antigènes utilisés pour les sérodiagnostics (fixation du C-hémagglutination). Cette constatation fait penser qu'il pourrait exister des différences antigéniques suivant la provenance des souches bactériennes.

Tableau II

Sensibilité de diverses souches de bacilles de Whitmore (Hanoï) vis-à-vis de bactériophages isolés à partir de la souche Whitmore 5.

Bactériophages	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Souches 1	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	LC	LC	—	—	LC	LC	—	+	—
» 2	—	—	—	—	—	LC	LC	LC	—	—	—	—	LC	—	—	LC	LC	—	—	—	—	—	—	—
» 3	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	—	LC	—	—	LC	—
» 4	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	—	LC	LC	—	LC	—
» 5	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	LC	LC	+	·	+
» 6	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	LC	LC	+	—	LC	LC	—	+	—
» 7	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	LC	LC	LC	+	+	LC	+	—	LC	LC	—	—	—
» 8	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	LC	LC	+	—	LC	LC	—	—	—
» 9	LC	LC	+	+	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	+	LC	LC	+	—	LC	LC	—	LC	—
» 10	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	LC	LC	+	LC	+

Tableau III

Sensibilité de diverses souches de bacilles de Whitmore (Saigon) vis-à-vis de bactériophages isolés à partir de la souche Whitmore 5.

Bactériophages	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Souches 11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 12	+	LC	LC	+	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	—	—	LC	-	—	—	—
» 13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-	—	—	—
» 14	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	+	LC	+	—	—	—
» 15	—	—	—	—	LC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 16	—	+	—	—	+	—	+	—	—		—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—
» 17	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 18	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—	—	—	—	—	-	—	-	—	—	—	—	—
» 19	—	—	—	—	LC	—	LC	—	—	—	—	—	LC	—	—	—	-	—	—	—	—	—	—	—
» 20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-	-	-	—	-	—	—	—	-	—	—	—
» 21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	-	—	—	—	—		—	—	—
» 22	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	+	LC	LC	+	+	+
» 23	—	+	+	+	—	—	+	+	+	+	—	+	LC	+	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—
» 24	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
» 25	LC	LC	—	+	LC	—	—	—	—	LC	—	LC	LC	—	+	+	+	—	-	+	—		—	—
» 26	LC	LC	+	+	LC	+	LC	+	+	LC	+	LC	LC	+	+	+	+	—		+	—		-	—
» 27	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	+	LC	+	—	+	+
» 28	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	-	-	—			-	—	—	—
» 29	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-	-	—	—	—	—	-	—	—		—		—	—	—
» 30	—	LC	+	+	LC	—	LC	+	+	LC	+	LC	LC	+	+	—	LC	—	—	+		—	—	—
» 31	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—
» 32	—	+	—	+	+	—	+	—	—	+	—		+	—	—	—	—		—	+	—		-	—
» 33	—	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-	—	-	-	—	—	—	—
» 34	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—
» 35	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	—	+	LC	+	+	+	+
» 36	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	LC	+	+	LC	+	—	—	—

Conclusion

La proportion élevée de résultats positifs dans la recherche des phages anti-Whitmore permet de supposer que la présence de cette bactérie est fréquente dans les eaux stagnantes au Nord-Vietnam (région de Hanoï) si toutefois les récepteurs bactériens correspondant aux bactériophages que nous avons obtenus sont spécifiques du bacille de Whitmore.

Les croisements effectués avec 43 souches des genres *Achromobacter*, *Flavobacterium* et *Pseudomonas* n'ont décelé aucun récepteur bactérien commun entre ces souches et *M. pseudomallei*.

Les croisements effectués entre 36 souches de bacilles de Whitmore et 24 bactériophages ont montré l'existence de types phagiques différents à l'intérieur du type sérologique unique existant dans l'état actuel de nos connaissances. Ils témoignent de différences biologiques notables entre les souches du Nord-Vietnam et celles du Sud-Vietnam.

Institut Pasteur, Hanoï.

Bibliographie

1. Stanton et Fletcher. — Cités par L. Souchard. *Archives Institut Pasteur d'Indochine*, octobre 1937, **36**, 193.
2. Vaucel (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1937, **30**, 10.
3. De Lajudie (P.) et Brygoo (E. R.). — *Annales I. P.*, 1953, **84**, 509.
4. Chambon (L.) et De Lajudie (P.). — *Annales I. P.*, 1954, **86**, 759.
5. Chambon (L.). — *Annales I. P.*, 1955, **89**, 229.
6. Chambon (L.) et Fournier (J.). — In *Rapport annuel sur le fonctionnement techn. de l'I. P. Saigon*, 1954, 14.
7. Chambon (L.) et Fournier (J). — In *Rapport annuel sur le fonctionnement techn. de l'I. P. Saigon*, 1955, 13.
8. Guelin (A.). — *Annales I. P.*, 1955, **88**, 576.
9. Buttiaux (R.). — Analyse bactériologique des eaux de consommation Ed. Flammarion, Paris, 1951.

ENQUÊTE SÉROLOGIQUE SUR L'ENCÉPHALITE JAPONAISE B AU VIET-NAM (*)

I. — Recherches chez l'homme.

Par R. NETTER

II. — Recherches chez divers animaux domestiques.

Par R. NETTER, Y. GOUEFFON et R. TRIAU (**)

I. — Recherches chez l'homme.

Les méningo-encéphalites et les polio-encéphalites sont très répandues au Viet-Nam. Les agents étiologiques en sont assez variés et nous rappellerons tout d'abord quelques cas, observés au Viet-Nam et dans lesquels le virus a été identifié.

— D'une encéphalite post-vaccinale mortelle chez un militaire sur le point d'être rapatrié, H. Arnoult, P. Destombes et P. Lestrade (1) ont isolé un *virus herpétique* qui était particulièrement virulent puisqu'il tuait un lapin sur deux, par voie cérébrale, à la dilution de 1/1.000.000.

— Le *virus rabique* est probablement responsable d'un bon nombre d'encéphalites chez l'homme. P. Destombes eut la surprise d'en isoler une souche à partir de substance nerveuse d'un malade mort à la suite d'un syndrome encéphalitique non diagnostiqué.

— Le *virus poliomyélitique* a été bien étudié au Viet-Nam depuis 1952 par H. Arnoult, P. Destombes et J. Fournier (2). A la fin de 1955 seize souches avaient été isolées par inoculation intracérébrale au *Macacus cynomolgus* de selles de poliomyélitiques ; onze souches identifiées par les professeurs Lépine et K. Habel appartenaient au type Brunehilde et une au type Lansing.

— Nous-même (3) en 1955, avons prouvé l'existence au Viet-Nam du *virus de Coxsackie* par isolement à 2 reprises du virus sur

(*) Séance du 14 novembre 1956.

(**) Nous remercions bien sincèrement le Médecin-Colonel Joe M. Blomberg du « 406th Medical General Laboratory » qui nous a envoyé de San Francisco l'antigène nécessaire à cette étude, ainsi que les docteurs Capponi, Directeur de l'Institut Pasteur de Dalat, Nguyen Ba Khuyen, Directeur de l'Hôpital Cho-Quan, Bert, Chef du Service de Neurologie de l'Hôpital Grall et Nguyen Ngoc Dai, Chef du Laboratoire de Microbiologie Animale à l'Institut Pasteur de Saigon, qui nous ont envoyé un certain nombre de sérums.

souriceaux nouveau-nés, et pour l'un des deux malades par l'ascension du taux de la réaction de fixation du complément en cours de maladie (professeur Sohier).

— Enfin, en collaboration avec P. Caubet, H. Besseige et L. Carloz (4), nous avons montré la fréquence de la *dengue* à Saigon, spécialement de juillet à septembre.

— Le *virus de l'encéphalite japonaise B* a été isolé à l'Institut Pasteur de Hanoï par R. Puyelo et M. Prévot (5) en 1953, puis par Y. Chanalet en 1954 (souche Weiler-Hans) (6). Au Sud Viet-Nam, il l'a été par P. Lestrade (7) chez un malade du Cap Saint-Jacques. Sérologiquement d'ailleurs, le docteur Blomberg au 406th Medical General Laboratory de Tokyo puis de San-Francisco; et nous-même à Saigon, avec un antigène préparé sur œuf, avions diagnostiqué un certain nombre de cas pour lesquels les taux très élevés d'anticorps ne pouvaient prêter à confusion. Ces dernières découvertes ne sont pas surprenantes, puisque le virus E. J. B est répandu dans tout l'Extrême-Orient (8, 9, 10, 11, 12). Nous avons voulu par cette enquête, essayer de déterminer l'importance exacte de l'E. J. B au Viet-Nam et d'apprécier le taux moyen à partir duquel le test est valable pour le dépistage clinique. La spécificité absolue n'a pu être déterminée en l'absence des antigènes proches parents de celui du virus E. J. B.

Techniques (11, 13)

Nous voulons insister sur un certain nombre de points qui nous ont paru très importants.

— La *conservation à* — 70° *C* de l'antigène semble indispensable si on ne veut pas être obligé d'en repréparer fréquemment ; par suite des difficultés locales auxquelles s'est heurté notre approvisionnement en neige carbonique, notre antigène est resté le plus souvent à — 20° C ; après 2 mois, son titre avait baissé de 1/5.120 à 1/320 rendant impossible la pratique de la réaction. Ce fait nous avait été bien signalé par le docteur Blomberg.

— *Test d'inhibition de l'hémagglutination pour E. J. B. (IHA)*

Le test est très délicat pour l'E. J. B et nécessite des précautions spéciales.

a) *Le pH* : le pH final de la réaction est de 6,4 ; mais l'antigène ne se conserve qu'une demi-heure, même à son pH optimum de 7,5 ; pour établir donc le pH, les globules rouges de poussin doivent être dilués à pH 5,5.

b) *Les globules rouges de poussin nouveau-né* : nous avons remarqué que les globules rouges de poussin né le jour même ne convenaient

pas ; depuis, nous utilisons les G. R. de poussin de 1 à 5 jours. La concentration des G. R. est abaissée de 0, 5 0/0 à 0,25 0/0, sinon la sédimentation trop forte, empêche toute lecture même précoce du test.

c) La température n'a pas moins d'importance, spécialement dans les pays tropicaux ; la réaction doit se faire autour de 23-26°. En l'absence de laboratoire à air conditionné, nous transportions immédiatement après la répartition, les portoirs de tubes dans le sas qui précédait notre chambre froide.

d) L'inactivation des sérums a été faite à 60°.

— *Réaction de fixation du complément* (*F. C.*). Réaction de Kolmer modifiée.

Interprétation des réactions

Dans plusieurs cas d'encéphalite japonaise, nous avions obtenu au cours de l'année écoulée des taux d'inhibition de l'hémagglutination de 1/1.280.

Les auteurs américains exigent, lorsqu'ils n'ont qu'un seul sérum, 1/160 pour le IHA, et 1/16 pour la F. C. pour considérer l'encéphalite japonaise B comme responsable d'une infection en cours ou récente.

N'étaient les encéphalites proches parentes, la spécificité serait absolue et le 1/10 pour IHA ou 1/4 pour la F. C. signerait un contact certain avec le virus E. J. B.

Ayant utilisé une méthode moins parfaite pour éliminer tous les anticorps non spécifiques, nous avons préféré ne considérer que les taux supérieurs à 1/40 pour le IHA et 1/4 pour la F. C. ; si nos pourcentages n'ont pas une valeur absolue du moins ils permettent d'apprécier le degré d'extension de l'infection. La réaction d'inhibition de l'hémagglutination devient positive au cours de la première quinzaine de la maladie, alors que l'apparition de la positivité pour la réaction de fixation du complément est plus tardive (vers le 30e jour).

Enfin, les anticorps neutralisants comme ceux inhibant l'hémagglutination, baissent après la guérison, mais persistent à un taux décelable chez la majorité des sujets, alors que les anticorps fixant le complément sont moins fréquemment rencontrés chez les individus apparemment sains ; ceci explique les différences notables de pourcentage observées dans notre enquête.

Parenté antigénique. — On connaît les réactions croisées entre West Nile, MVE (13), SLE, JBE ; nous évoquerons également la parenté avec la dengue. Nos résultats devront donc être admis sous cette réserve. Nous allons maintenant énumérer les résultats de notre enquête basée sur l'examen de 299 sérums.

Enquête sérologique au Viet-Nam, avril-juin 1956

a) *Sérum d'adultes normaux.*

Région Saigon-Cholon. — Cent quatre-vingt-sept sérums envoyés à l'Institut Pasteur de Saigon pour le dépistage de la syphilis, ont été testés ; trente et un (soit 18 0/0) avaient des taux d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) généralement de l'ordre de 1/40 à 1/80 ; 3 fois la limite fut de 1/160 et une seule fois seulement de 1/320.

La réaction de fixation du complément fut moins sensible, puisque 10 seulement avaient des taux de 1/4 (5,2 0/0) ; un seul sérum atteignit 1/8. Il n'y eut correspondance entre les 2 réactions que pour un seul sérum (IHA = 1/80 ; F. C. ++++ 1/4).

Région de Dalat-Djiring-Blao. — Il s'agissait comme pour ceux de la région de Saigon, de sérums de sujets suspects de syphilis. Sur quarante et un sérums d'adultes, 11 (soit 26, 8 0/0) eurent des IHA entre 1/40 et 1/80 ; une seule fois, le taux fut de 1/160 faible.

Par contre deux sérums seulement eurent des réactions de fixation du complément faibles à 1/4 (5,3 0/0).

Les résultats obtenus tant dans la région de Saigon que dans celle de Dalat, sont similaires.

b) *Sérums de sujets suspects d'encéphalite japonaise B.*

Sur 6 malades dont nous avons examiné les sérums pendant l'été 1955, nous en avons trouvé 3 positifs (50 0/0). Deux avaient un taux élevé d'emblée (1/1.280) et le troisième présenta une augmentation significative de ses anticorps. Nous utilisions alors un antigène préparé sur œuf ; cette préparation s'est avérée incommode (grand nombre d'inoculations nécessaire pour obtenir un liquide allantoïque ayant un taux hémagglutinant suffisant). Pendant les 2 mois de mai et juin 1956, nous avons examiné les sérums de 17 malades différents. Afin de ne pas fausser les résultats de notre statistique, nous n'avons considéré que le résultat du dernier sérum lorsqu'il y en avait plusieurs. Nous n'avons reçu aucun sérum de plus de 23 jours. Neuf sur les 17 malades eurent des résultats compris entre 1/40 et 1/160 pour le test d'inhibition de l'hémagglutination (53 0/0). Il y a donc une différence incontestable par rapport aux sujets non suspects d'E. J. B (18 0/0 à 26 0/0).

L'un de ces malades (D. V. P.) avait une méningo-encéphalite. Le sérum des premiers jours était positif à 1/40. Au 8e jour, son taux avait atteint 1/160. Un séro-diagnostic des leptospiroses pratiqué

par Mme B. Kolochine (Institut Pasteur de Paris) aurait été positif à 1/100 pour *Leptospira bataviæ*. La maladie se termina par la mort, et nous ne pûmes pratiquer l'autopsie ni faire de prélèvements pour inoculation aux animaux.

— Un seul sérum fut positif par la réaction de fixation du complément (soit 5,8 0/0). Ce chiffre se rapproche de celui de la population en général, ce qui n'a rien d'étonnant, puisque la réaction ne devient positive qu'à la fin du premier mois, et que nous n'avons pas reçu de sérum prélevé après le 23e jour de la maladie.

— Le cas d'un autre malade vaut d'être relaté. Nous avions reçu 4 sérums étiquetés de 1 à 4 ; le dernier étant celui du 14e jour. Le taux de positivité a décru du début au 14e jour (1/160 à 0 pour IIIA et 1/4 à 0 pour F. C.). Sans doute s'agit-il d'anticorps préexistants dont une infection inconnue avait momentanément élevé le taux. Nous le considérons comme négatif.

c) *Sérum de sujets présentant des syndromes neurologiques ou psychiatriques variés.*

Nous avons examiné quarante et un sérums de malades hospitalisés au Service de Neurologie de l'Hôpital Grall, pour des affections variées, ou à l'hôpital Cho-Quan (schizophrénie, hébéphrénie, démence précoce...) ; 9 sérums (22 0/0) avaient des taux inhibant l'hémagglutination inférieurs à 1/80 ; 3 seulement fixèrent le complément au taux de 1/4 (7,3 0/0). Les taux de 22 0/0 pour la réaction d'inhibition de l'hémagglutination et de 7,3 0/0 pour la réaction de fixation du complément sont trop proches de ceux de la population moyenne vietnamienne pour considérer que l'E. J. B puisse être responsable des troubles psychiques.

d) *Sérum de sujets ayant la dengue.*

Il s'agissait de dengue clinique typique avec éruption prédominant à la face et sur la partie supérieure du thorax, céphalée rétro-orbitaire importante, courbe thermique en selle tout à fait typique et évolution bénigne sans aucun traitement.

Les sérums furent prélevés précocement, dans les premiers jours de la maladie, au moment du premier ou du deuxième clocher thermique. Nous n'avons examiné que 3 sérums, mais les 3 étaient positifs à 1/40 pour la réaction d'inhibition de l'hémagglutination et l'un des 3 fixait le complément à 1/4.

Malgré le faible nombre des sérums examinés, ces résultats attirent l'attention sur la possibilité d'une parenté antigénique entre le

virus de la dengue et celui de l'E. J. B ; auquel cas en Extrême-Orient, toute enquête sérologique sur l'E. J. B comporterait un nombre important de fausses réactions positives (15).

e) *Sérums de sujets atteints de maladie de Bornholm.*

Nous avons examiné les sérums de 3 malades ; deux n'étaient que suspects (examen sérologique et inoculation de virus non pratiqués) ; le troisième cas était une maladie de Bornholm typique authentifiée par l'isolement du virus dans les selles du malade et par la réaction de fixation du complément (1/32-1/64 pour le type T1).

Ces 3 cas eurent des résultats sérologiques négatifs avec le virus de l'encéphalite japonaise B.

f) *Sérums de malades hyperimmunisés par le vaccin antirabique.*

Nous avons testé les sérums de 2 malades qui avaient reçu respectivement 21 et 25 injections de vaccin antirabique phéniqué. Aucun de ces 2 sérums ne fixait le complément et n'inhibait l'hémagglutination en présence d'antigène E. J. B.

Conclusion

Nous avons examiné près de 300 sérums des régions de Saigon et de Dalat, parmi lesquels 228 provenaient de sujets suspects de syphilis et les autres de sujets atteints de maladies neuro-psychiatriques ou infectieuses.

Le test d'inhibition de l'hémagglutination, plus durable que la réaction de fixation de complément pour l'encéphalite japonaise B, a indiqué un pourcentage de 20 0/0 de la population comme ayant été en contact avec le virus. Une proportion non négligeable d'encéphalites est provoquée par le virus de l'encéphalite japonaise B.

Pour le diagnostic d'une infection récente, il faut exiger l'ascension du taux d'anticorps entre plusieurs sérums échelonnés sur un mois. Lorsque le laboratoire ne reçoit qu'un seul sérum, il est plus difficile de se prononcer puisque nous avons trouvé fréquemment des taux atteignant 1/80 pour l'IHA et, plus rarement (2,4 0/0 des cas), 1/160 et 1/320. Par contre, le taux de 1/4 pour la F. C. est déjà moins courant et nous n'avons observé le 1/8 d'une seule fois sur 187 sérums (0,58 0/0).

Nous formulons cependant quelques réserves quant à la dengue

qui nous a donné 3 résultats positifs sur 3 sérums examinés et qui en raison de son extension en Extrême-Orient serait susceptible de fausser les statistiques.

II. — Recherches chez divers animaux domestiques.

Dans une étude précédente, l'un de nous a montré que, dans la région de Saigon et dans celle de Dalat, 20 0/0 environ de la population humaine possédait des anticorps inhibant l'hémagglutination causée par l'antigène de l'encéphalite japonaise. Il nous a paru intéressant également de faire la même recherche chez les animaux domestiques. Semblable enquête a été déjà faite au Japon par A. B. Sabin et coll. (16) et par les biologistes du « 406th Medical General Laboratory » (17) et en Malaisie par W. L. Pond et coll. (18) et par J. H. Hale (19, 20).

D'après A. B. Sabin, au Japon, dans une région à forte endémie, 91 0/0 des chevaux, 30 à 70 0/0 des chèvres, 30 à 44 0/0 des vaches, et 23 à 33 0/0 des lapins ont des anticorps neutralisant le virus.

Chevaux. — En Malaisie et au Japon, ils ont fourni les pourcentages d'infection les plus élevés.

Nous avons pu rassembler 24 sérums.

— Sept échantillons de la région de Saigon provenaient de chevaux importés de longue date ou nés dans le pays.

Aucun parmi eux n'eut d'anticorps IHA et un seul a fixé le complément au 1/4.

— Dix-sept chevaux de Nha-Trang ont donné un pourcentage plus élevé, puisque 6 (35 0/0) avaient des anticorps IHA (3 à 1/40 et 3 à 1/80.

En outre, cinq chevaux de l'Institut Pasteur de Nha-Trang et hyperimmunisés contre le rouget du porc, n'ont fourni qu'un seul résultat positif.

Bœufs et buffles. — A Saigon, un sur cinq échantillons de sérum provenant des abattoirs, fixait fortement le complément au 1/4.

— A Nha-Trang, 13 *bœufs* examinés furent tous négatifs aussi bien à la F. C. qu'à l'IHA.

Un *bufflon* sur 16 (6,2 0/0) inhibait l'hémagglutination.

— A Phnom-Penh, au Cambodge, deux sérums sur 11 étaient positifs à 1/4 à la F. C.

De tous ces sérums bovins et bubalins, provenant de 45 animaux, un seul fut anticomplémentaire. Comme en Malaisie et au Japon, il semble bien que les bœufs et les buffles puissent héberger le virus.

Chèvres. — Les encéphalites existent chez les chèvres au Viet-

Nam. En 1955, nous en avons observé une épizootie qui fit 8 victimes dans un lot de 20 bêtes que nous avions reçu de la région de Phan-Rang près de Nha-Trang.

A. B. Sabin a signalé que 9/10 des chèvres avaient des sérums faussement positifs à la réaction de F. C. Nous-mêmes avons enregistré malgré l'inactivation à 60°, un grand nombre de résultats positifs faibles au 1/4. Nous n'avons retenu pour notre statistique, que ceux fortement positifs au 1/4. Le taux de positivité fut ainsi de 6 chèvres sur 40 (7,5 0/0) par la F. C. et une seule sur 40 (2,5 0/0) par l'IHA.

Aucun des sérums n'était anticomplémentaire.

Moutons. — Quatre moutons des Instituts Pasteur de Saigon et Nha-Trang destinés à fournir des globules rouges pour les réactions sérologiques, ont été testés ; ils n'avaient pas d'anticorps décelable par l'une ou l'autre réaction.

Singes. — 8/8 *Macacus cynomolgus* du Cambodge avaient une réaction de F. C. négative. Aucun sérum n'était anticomplémentaire.

Lapins. — Sur deux lapins du Cambodge, l'un avait un sérum anticomplémentaire ; celui de l'autre était négatif.

Poules. — Comme pour les chèvres, l'importante proportion des fausses réactions positives est bien connue.

— Deux sérums sur 36 sérums de poules (Leghorn et locales) examinés furent anticomplémentaires.

Trois (7,6 0/0) inhibaient l'hémagglutination et six (16,6 0/0) fixaient le complément nettement à 1/4.

Dans deux cas, il y avait correspondance entre les 2 réactions (IHA 1/160, F. C. ++ 1/4 et IHA 1/80, F. C. ++ 1/4).

Oiseaux du Jardin Botanique de Saigon. — Pour être complet, nous voulons citer divers examens faits sur des oiseaux du Jardin Botanique de Saigon.

Espèce	Nombre	Positif IHA	Positif F. C.
Palmipèdes. . . .	3	—	1
Marabouts	5	—	—
Tantales.	6	—	—
Ibis	3	—	—
Sarcelles.	11	1 (1/40)	
Poules d'eau. . . .	5	1 /1/80)	
Pélicans.	5	1 (1/80)	

Les taux de 1/80 observés pour les poules d'eau et les pélicans méritent de retenir l'attention ; chez les sarcelles, nous avons observé un grand nombre de résultats faiblement positifs que nous n'avons pas retenus.

Conclusion

Nous avons examiné 277 sérums de divers animaux domestiques ou en captivité. Malgré l'inactivation à 60°, la réaction de F. C. s'est avérée d'un emploi délicat donnant un pourcentage important de résultats douteux spécialement chez les chèvres, chez les poules et chez les sarcelles. Il semble que chez ces trois espèces le test d'inhibition de l'hémagglutination soit préférable.

Notre enquête fut menée d'avril à juin, c'est-à-dire dans la période qui précède juste l'éclosion des cas humains.

Comme en Malaisie et au Japon, nous avons noté que les chevaux, les bœufs, les buffles, les chèvres, les chiens et les poules pouvaient avoir des anticorps et par conséquent, à un moment quelconque de leur existence, avoir hébergé le virus E. J. B. Il semble donc que le virus E. J. B soit assez répandu au Viet-Nam, sous réserve que la présence de virus antigéniquement apparentés à celui-ci, ne fausse pas trop les résultats.

Instituts Pasteur de Saigon, Nha-Trang et Phnom-Penh.

Bibliographie

1. Arnoult (H.), Destombes (P.) et Lestrade (P.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 484-490.
2. Arnoult (H.), Destombes (P.) et Fournier (J.). — *Méd. Trop.*, 1954, **14**, 580-596.
3. Bert, Guillaume et Netter (R.). — *En cours de publication.*
4. Caubert (P.), Besseige (H.), Netter (R.) et Carloz (L.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 2, 345-353.
5. Puyelo (R.) et Prévot (M.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 872-877.
6. Rapport annuel Institut Pasteur d'Hanoï, 1954.
7. Note d'information sur l'E. J. B au Viet-Nam. — D. S. S. des F. T. E. O., 1954.
8. Sabin (A. B.), Grinder (D. R.) et Mahimoto. — *Amer. J. Hyg.*, 1947, **46**, 341-355.
9. Sabin (A. B.) et Beuscher (E. L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1950, **74**, 222-230.
10. Mitamura (A.), T. Kitaoka (M.) et Muria (T.). — *Jap. Med. J.*, 1950, **3**, 257-264.
11. 406th Medical General Laboratory. — Report 1950-1953.
12. Pond (W. L.), Russ (S. B.), Lancaster (W. E.), Audy (S. R.) et Smadel (J. E.). — *Amer. J. Hyg.*, 1954, **59**, 17-25.
13. Lépine (P.) et Sohier (R.). — Techniques de laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus. Masson, 1954.
14. Pond (W. L.), Russ (S. B.), Rogers (N. G.) et Smadel (J. E.). — *J. Immunol.*, 1955, **75**, 78-84.

15. O'Connor (J. L.), Rowan (L. C.) et Laurenc (J. J.). — *Nature* (London), 1955, **176**, 472.
16. Sabin (A. B.), Grinder (D. R.) et Mahimoto. — *Amer. J. Hyg.*, 1947, **46**, 341-355.
17. 406th Medical General Laboratory. — Report 1950-1953.
18. Pond (W. L.), Russ (S. B.), Lancaster (W. E.), Audy (S. R.) et Smadel (J. E.). — *Amer. J. Hyg.*, 1954, **59**, 17-25.
19. Hale (J. H.). — *Ann. trop. med. parasit.*, 1954, **48**, 15-20.
20. Hale (J. H.). — *Ann. trop. med. parasit.*, 1955, **49**, 293-298.

LES TROUBLES DES CONSTANTES BIOLOGIQUES AU COURS DE L'AMIBIASE HÉPATIQUE AIGUË

Par Guy CHARMOT (*)

Qu'un malade dont le foie est colonisé par des amibes hématophages présente une insuffisance hépatique, voilà qui paraît évident au premier abord. Or, la plupart des auteurs qui ont appliqué à l'amibiase hépatique les techniques biologiques modernes d'exploration du foie, ont conclu, comme Coumel et ses collaborateurs, qu'il n'existait pas de trouble fonctionnel spécifique de cette localisation de l'amibe. Et, en fait, le seul test qui ait été trouvé constamment et fortement troublé est la vitesse de sédimentation des hématies (Blanc, 1952), et ce test ne traduit en rien une insuffisance hépatique.

Nous voudrions, à notre tour, rapporter les résultats d'épreuves biologiques faites sur 28 malades de notre Service de l'Hôpital Michel-Lévy de Marseille, et qui confirment d'ailleurs ce que nous avions trouvé à Dakar avec Linhard et Giudicelli. Précisons qu'il s'agissait 26 fois d'amibiase hépatique aiguë, franche, à son début, chez des rapatriés, de diagnostic clinique évident, et curable par le seul traitement médical. Dans les deux autres cas, la maladie évoluait depuis plus longtemps, et il existait un abcès méconnu. Les explorations biologiques mentionnées dans ce travail se rapportent donc à la phase de début, disons des premiers jours, de l'amibiase hépatique. Nous laisserons ainsi de côté l'abcès constitué, évoluant depuis un certain temps, et les formes suraiguës, « fulminantes ».

Il nous paraît inutile de nous étendre sur des données cliniques ou thérapeutiques. Nous signalerons seulement que les 26 sujets traités dès le début de leur maladie ont été guéris très simplement par l'émétine, la température se normalisant en 2 à 4 jours. Les iodiques solubles, ou parfois la nivaquine, sont venus consolider ces

(*) Séance du 14 novembre 1956.

résultats. Et, à notre avis, dans les formes communes de l'amibiase hépatique, il ne saurait y avoir de querelles entre chirurgiens et médecins : précocement et correctement appliqué, le traitement émétinien stérilise presque toujours la localisation hépatique.

I. — Exposé des résultats.

1. — L'hémogramme

Nous avons retrouvé les données classiques :

a) Dans la série rouge, il existait 13 fois (50 0/0) une anémie discrète, de 3.500.000 à 4.000.000 de globules rouges par millimètre cube, sensiblement isochrome. Une seule fois, chez un malade porteur d'un volumineux abcès, cette anémie était forte (2.700.000). Nous pensons d'ailleurs qu'une anémie nette est en faveur d'une collection suppurée et doit compter dans la discussion des indications chirurgicales.

b) Dans la série blanche, nous notons :

14 fois, une leucocytose supérieure à 15.000 par millimètre cube.
12 fois, une leucocytose moyenne, de 10 à 15.000,
2 fois, des chiffres subnormaux (7.000 et 8.000).

Le pourcentage des polynucléaires neutrophiles oscille entre 60 et 75 0/0, et dépasse rarement 80 0/0.

Enfin, il existe une diminution ou une disparition des éosinophiles (comme d'ailleurs dans une pneumonie ou une suppuration aiguë), fait connu depuis Billiet.

L'hémogramme se normalise en 12 à 15 jours en moyenne, rarement plus.

c) Enfin, les plaquettes sont normales, en quantité et en qualité.

2. — La vitesse de sédimentation des hématies

L'intérêt de cette épreuve a été démontré, on le sait, par le professeur Blanc, et confirmé par des publications ultérieures. Blanc insiste sur son intérêt non seulement dans le diagnostic, mais surtout dans la détermination du stade lésionnel, et la discussion des indications opératoires. Là encore, nous n'apportons rien de neuf, et nous signalerons brièvement les chiffres observés et leur évolution :

— 12 fois, la V. S. était supérieure à 100 mm. (première heure), le record étant 148 mm.

— 11 fois, le chiffre de la première heure était entre 80 et 100.

— 5 fois, il se plaçait entre 50 et 80.

La V. S. est donc très accélérée, le premier chiffre étant souvent supérieur à 80. Comme Crosnier ou Ablard, nous avons parfois constaté que le maximum de cette perturbation était en retard d'un jour ou deux sur la fièvre et la douleur.

Sous l'effet du traitement, du moins dans les formes curables par le traitement émétinien que nous avons en vue, on observe un ralentissement rapide de la V. S., le chiffre de la première heure passant par exemple de 100 à 30 ou 40 en une semaine environ; par la suite, le retour à des chiffres strictement normaux est beaucoup plus long ; il demande au total 3 à 4 semaines, parfois 5. La V. S. se normalise donc beaucoup plus lentement que l'hémogramme.

Cette épreuve, si facile à pratiquer, est la plus franchement perturbée dans l'amibiase hépatique aiguë. Normale ou subnormale elle permet de récuser ce diagnostic, mais elle n'est, bien entendu, pas spécifique : son accélération ne permet pas de diagnostic différentiel avec, par exemple une cholécystite aiguë, une pneumonie ou une pleurésie de la base droite. Dans les cirrhoses, dans le cancer primitif du foie, elle est normale ou modérément élevée.

3. — L'électrophorèse

Nous avons pratiqué 20 électrophorèses sur papier, qui nous ont montré d'une manière constante une augmentation des alpha^1 (7 à 16 0/0) et des alpha^2 globulines (15 à 20 0/0). Une seule fois, nous avons trouvé une élévation des gamma-globulines, à 28 0/0, mais chez un sujet entaché d'éthylisme.

Là encore, il s'agit d'une réaction non spécifique, que l'on retrouve dans le R. A. A., la pneumonie ou la leptospirose pour ne citer que ces affections. En pathologie hépatique, cette formule se rapproche de celle des cholécystites aiguës, mais s'oppose à celle des cirrhoses avec son pic de gamma-globulines.

4. — La fibrinémie

Nous avons trouvé une augmentation constante du taux du fibrinogène sanguin, atteignant 8 à 9 g. en moyenne, le chiffre le plus élevé étant de 13 g. Ces faits ne nous paraissent pas avoir été signalés jusqu'à présent.

Ce que nous venons de dire des alpha^2 globulines s'applique à l'élévation de la fibrinémie : il s'agit d'une réaction non spécifique, que l'on retrouve dans de nombreux processus inflammatoires ou nécrotiques aigus.

5. — Epreuves de floculation, dites hépatiques

Nous avons pratiqué le MacLagan, le Gros, le Hanger et les formolgélifications plasmatique et sérique.

a) *Le MacLagan.* — Le MacLagan était dix-neuf fois normal ou subnormal, et trois fois perturbé. Dans un de ces cas il s'agissait d'un énorme abcès, ayant entraîné la mort peu après l'intervention. Dans les deux autres cas, un paludisme était associé, avec splénomégalie et présence de *Plasmodium vivax* dans le sang ; plus précisément les accès palustres avaient précédé la greffe amibienne ; après le traitement suppressif, la fièvre s'était rallumée, l'hépatomégalie était apparue, et ces nouveaux symptômes avaient cédé au traitement émétinien. Or, on sait (Mme Bertrand-Fontaine, Fauvert, Schneider et Hartman), que les accès palustres positivent le MacLagan.

b) *Le Hanger.* — Le Hanger était 16 fois normal et deux fois positif (1 abcès mortel et 1 paludisme).

c) *Le Gros.* — Le Gros, par contre, s'il était 12 fois normal, s'est avéré neuf fois abaissé (dont le cas mortel, le sujet entaché d'éthylisme et les deux paludismes).

Le Gros, réaction très sensible, est un test non spécifique de déséquilibre protidique.

d) *La formolgélification sérique.* — La formolgélification sérique, faite 20 fois a été 19 fois négative, et une fois faiblement positive en 20 heures. On sait que cette réaction correspond, grossièrement, à l'augmentation des gamma-globulines ; ainsi, en pathologie hépatique, elle est positive au cours des cirrhoses ; elle y a pour nous, autant de valeur, sinon plus, que le test au rouge colloïdal.

e) *La formolgélification plasmatique.* — La formolgélification plasmatique est, au contraire, constamment et fortement positive, en 1 à 2 heures, le temps le plus court étant de 15 minutes. Cela n'a rien de surprenant, puisque gélification plasmatique positive avec gélification sérique négative signifie augmentation de la fibrinémie.

6. — Epreuves d'insuffisance cellulaire hépatique

a) *Le temps de Quick, standard* pratiqué 12 fois, était 10 fois abaissé, allant de 40 à 70 0/0. Cette diminution de la prothrombine est bien connue dans les hépatites à virus, et s'observe souvent chez les cirrhotiques ; Schneider et Hartmann l'ont signalé dans le paludisme. Il aurait été plus intéressant, comme l'ont fait ces derniers auteurs, d'évaluer la proconvertine.

Désirant rester sur le plan clinique, nous ne nous hasarderons pas à interpréter ces résultats. On peut penser que la congestion inflammatoire du foie gêne la synthèse de la prothrombine. Les choses sont probablement plus complexes puisque la synthèse du fibrinogène n'est pas entravée, au contraire.

Nous n'osons donc pas affirmer que cet abaissement modéré du temps de Quick signifie insuffisance hépatique au sens propre du terme.

Signalons que la tolérance à l'héparine a été 3 fois normale, et a montré 4 fois une légère hypocoagulabilité.

b) *Le cholestérol total* a été dosé huit fois, son taux était normal chez deux malades, mais abaissé chez les six autres. Là encore, il est difficile d'en faire un signe d'insuffisance hépatique, l'hypocholestérolémie étant banale dans nombre d'états infectieux. Il eut été préférable d'évaluer le rapport E/T.

c) *La galactosurie provoquée*, enfin, a été faite cinq fois, sans troubles de l'élimination de l'eau ou du galactose. Il faut noter que cette épreuve a été faite chez des malades traités depuis quelques jours et déjà apyrétiques (Coumel avait trouvé une hippuricurie le plus souvent normale).

7. — Epreuves de rétention biliaire

L'examen des urines a montré parfois de l'urobilinurie, au reste banale chez un fébricitant, mais la recherche des sels et pigments biliaires a toujours été négative.

Nous n'avons pas recherché la bilirubinémie et la cholalémie, pour ne pas multiplier les prises de sang, ces dosages paraissant *a priori* de moindre intérêt. Il ne serait pas impossible que l'œdème inflammatoire du foie colonisé par les amibes entraînât une rétention modérée de la bilirubine, le subictère conjonctival étant toutefois assez rare, alors qu'il est fréquent au cours des accès palustres.

Coumel et ses collaborateurs notent une élévation inconstante de la bilirubinémie, mais l'avait aussi trouvée chez quelques-uns de leurs amibiens sans hépatite. Brem a trouvé la bilirubinémie normale.

Nous n'avons pas dosé les phosphatases alcalines, dont le taux serait constamment élevé pour Brem.

II. — Essai d'interprétation.

Les épreuves biologiques que nous avons étudiées dans l'amibiase hépatique aiguë, considérée au début de son évolution, et curable par le traitement émétinien, peuvent se classer en deux groupes :

1° D'une part, on note une accélération considérable de la V. S., allant de pair avec une élévation de la fibrinémie, une augmentation des alpha[1] et surtout des alpha[2] globulines, et une formolgélification positive dans le plasma et négative dans le sérum. L'hémogramme montre une anémie, inconstante et toujours discrète, et une leucocytose à polynucléaires neutrophiles (mais qui peut être modérée, voire à peine au-dessus des chiffres normaux).

Ces perturbations, du type « dysprotéinémie inflammatoire », sont la conséquence des lésions nécrotiques amibiennes du foie, et n'existent pas dans la colite ; elles ne sont pas spécifiques et on les retrouve dans de nombreux états inflammatoires ou nécrotiques aigus, quelle qu'en soit l'étiologie, tel le R. A. A., les poussées évolutives de la maladie de Hodgkin, l'infarctus du myocarde, la leptospirose.

Parmi les affections aiguës, fébriles, et douloureuses au niveau de la base ou de l'hypochondre droits, les cholécystites, les pleurésies séro-fibrineuses les pneumopathies aiguës microbiennes donnent des formules voisines, avec des nuances selon les cas (par exemple, l'hémogramme est normal dans les pleurésies séro-fibrineuses).

2° D'autre part, il faut bien reconnaître que les épreuves d'exploration fonctionnelle du foie sont peu troublées et les signes hépatiques de la colonisation de cet organe par l'amibe sont avant tout cliniques (hépatomégalie en règle douloureuse) et, ensuite radiologiques. Le MacLagan et le Hanger sont normaux, sauf en cas d'association avec le paludisme, le cholestérol total est abaissé mais d'interprétation difficile, la galactosurie provoquée est normale, du moins pratiquée après quelques jours de traitement. Seul, l'abaissement du temps de Quick standard souvent constaté mérite d'être pris en considération, mais il reste modéré, et son interprétation est, aussi, difficile.

Ainsi, dans l'amibiase hépatique aiguë, du moins dans les tous premiers jours de la maladie, il n'y a pas d'insuffisance hépatique ou, en tout cas, reste-t-elle discrète. Cela se conçoit, car à ce stade les lésions nécrotiques sont encore limitées.

Il n'en est plus de même dans les volumineux abcès d'évolution subaiguë ou chronique que l'on observe en Afrique Noire, chez l'autochtone et contenant un, deux, trois litres de pus. L'insuffisance

hépatique se manifeste alors par l'amaigrissement, l'anorexie, l'asthénie, l'anémie (mais n'en est-il pas de même dans beaucoup de suppurations chroniques ?) et surtout par la sensibilité de ces malades à un traumatisme opératoire relativement peu important. Sans doute existe-t-il alors des signes biologiques d'atteinte hépatique et, chez le seul malade de notre série porteur d'une volumineuse poche nécrotique, le MacLagan et le Hanger étaient perturbés. Le métabolisme de l'ammonium, les troubles hydro-électriques mériteraient d'être étudiés dans de tels cas.

Il convient aussi de faire des réserves dans le cas des abcès fulminants et des amibiases colohépatiques suraiguës, dont l'étude en Indochine a été récemment reprise par André : les délabrements constatés à l'autopsie (foie transformé en une éponge de pus) montrent à l'évidence qu'une insuffisance vraie des fonctions hépatiques devait exister du vivant du malade. Plusieurs des malades d'André ont, d'ailleurs, présenté un syndrome hémorragique.

Ces réserves faites, il apparaît donc que, dans les formes courantes de l'amibiase hépatique, les lésions nécrotiques créées par le protozoaire, n'entraînent pas — ou peu — d'insuffisance fonctionnelle, du moins décelable par les techniques courantes ; ces lésions, en effet, sont limitées, n'ont détruit qu'une partie des cellules, et le tissu sain restant suffit à assurer la fonction de la glande.

C'est par un ensemble de perturbations, du type « dysprotéinémie inflammatoire aiguë », et non spécifiques, que l'organisme du malade répond à ces lésions hépatiques.

Ce sont ces réactions que le praticien doit rechercher, et, en pratique, la courbe de la vitesse de sédimentation des hématies sera suffisante.

III. — Résumé et conclusions.

Dans 26 cas d'amibiase hépatique aiguë, considérés au début de leur évolution, et ayant été guéris par le traitement émétinien, nous avons observé avant tout les signes biologiques non spécifiques d'une réaction inflammatoire aiguë : leucocytose avec polynucléose habituelle, accélération de la vitesse de sédimentation des hématies, augmentation des alpha-globulines, hyperfibrinémie, formolgélification du plasma très positive. Cet ensemble de réactions n'existe pas dans l'amibiase colique.

Par contre, les signes biologiques d'insuffisance hépatique décelables par les techniques courantes sont inconstants, limités dans nos observations à un temps de Quick modérément abaissé, dont la signification est, d'ailleurs imprécise. L'amibe, en effet, n'a causé

à ce stade que des lésions nécrotiques parallaires curables par le traitement médical, et non une hépatite diffuse.

Les signes, cliniques ou biologiques, d'insuffisance hépatique n'existent que dans ces destructions importantes de la glande qui sont le fait, soit d'une amibiase colohépatique suraiguë, soit d'un énorme abcès.

En pratique, pour la surveillance d'une amibiase hépatique aiguë, la courbe de la vitesse de sédimentation des hématies est, comme l'a montré Blanc, le test nécessaire et suffisant.

Service du professeur Soulage. *Hôpital Michel Lévy, Marseille.*

Bibliographie

Ablard, Larcan et Benkemoun. — Réflexions cliniques et thérapeutiques sur l'amibiase hépatique aiguë. *Presse médicale*, 1955, **48**, 1104 à 1107.

Benkemoun. — L'amibiase hépatique des rapatriés. Thèse, Lyon, 1955.

Blanc (F.), Touzin (R.) et Villa (Th.). — Sédimentation globulaire et amibiase. *Méd. trop.*, 1952, **12**, 1-2, 5 et 121.

Blanc. — Sédimentation globulaire et amibiase. *Presse médicale*, 1955, **36**, 753-754.

Brem. — Use of hepatic function tests in diagnostic of amæbic abscess of the liver. *Am. J. Med. Society*, 1955, **222**, 2, 135-137.

Charmot (G.), Linhard (J.), Giudicelli (P.) et Trapet (P.). — Intérêt clinique des perturbations de l'équilibre protidique en pathologie tropicale. *Méd. trop.*, 1953, **13**, 6, 961-976.

Coirault. — Dosage sélectif des globulines et réactions de floculation dans l'amibiase intestinale et au cours des hépatites amibiennes. *Gazette des hôpitaux*, 9 nov. 1952.

Coumel, Molinier, Pedoya et Perrot. — Valeur et signification des tests d'exploration des fonctions hépatiques dans l'amibiase. *Bull. Assoc. Etudes Physiopath. du foie*, 1948, 165-173.

Chitkara et Chuttana. — Liver functions in intestinal amæbiasis. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.*, 1956, **5**, 2, 213-216.

Dezoteux. — La V. S. dans l'amibiase. Thèse, Paris, 1954.

Hochereau. — Etude comparée des tests biologiques dans l'amibiase hépatique. Thèse, Bordeaux, 1951.

Kean. — Amæbic hepatitis. *Arch. Intern. Medic. Chicago*, nov. 1955, **96**, 667-673.

Madier. — Données nouvelles sur les abcès du foie. *Revue Méd. Fr.*, janv. 1956, 47-49.

Mazzitelli. — La funzionalita epatica nella colite amebica cronica. *Arch. Med. Italica*, 1954, **9**, 5, 120-127.

Nelson, Handerson et Thomas. — Amæbic hepatitis. *Am. J. of Trop. Med. and Hyg.*, sept. 1955, **4**, 5, 812-821.

Perrier. — Considérations sur la formule leucocytaire dans l'amibiase hépatique. Thèse, Paris, 1955.

Pigagniol et Hervé. — Les abcès du foie. *Gazette des Hôp.*, 1955, 32, 1013 à 1022.

Shute. — Liver damage in amæbiasis. *Brit. Med. J.*, 1947, **1**, 172 à 175.

LA TRYPANOSOMIASE CHEZ L'AFRICAIN TRANSPLANTÉ

Par H. COLLOMB, P. GALLAIS et L. PLANQUES (*)

Il n'est pas exceptionnel d'observer chez l'Africain, transplanté depuis plusieurs années hors des territoires endémiques, des manifestations cliniques apparemment initiales de la trypanosomiase.

Ce fait pose d'une part, le problème des latences, tout au moins celui des latences cliniques, d'autre part, le problème du « réveil » de l'infestation et de ses causes.

Schématiquement, à partir de l'inoculation par la glossine infestante la trypanosomiase se développe d'une façon plus ou moins continue dans l'organisme humain pour donner les aspects cliniques et biologiques bien connus constituant les différences phases de la maladie : lésion d'inoculation, période de généralisation, période de polarisation cérébrale et période terminale d'encéphalite démyélinisante.

Entre la lésion initiale et l'encéphalite démyélinisante progressive terminale peuvent se situer des périodes plus ou moins longues, pendant lesquelles l'infestation ne se traduit apparemment par aucun signe clinique. Ces « latences » doivent être définies dans la mesure de nos connaissances actuelles.

On peut dans une première approximation distinguer latence clinique et latence parasitologique. Que signifient ces termes ? Qu'il n'y a pas maladie et qu'on ne trouve pas des parasites. La portée de ces affirmations est immédiatement limitée par nos méthodes et nos moyens d'investigation.

Sur le plan clinique, si aucune manifestation n'attire l'attention, il n'est pas habituel de se livrer à des ponctions lombaires systématiques, à des examens électroencéphalographiques, à des recherches électrophorétiques. Le hasard d'un examen systématique ou des enquêtes collectives orientées ont permis de façon accidentelle l'observation d'altérations électroencéphalographiques ou de modifications biologiques chez des individus considérés comme sains et qui une ou plusieurs années après justifient ces perturbations par une trypanosomiase manifeste. Ce sont là des faits d'exception et d'une façon pratique la latence clinique se définit hors des examens particuliers dont nous venons de parler.

Sur le plan parasitologique le problème paraît plus simple. Mais la

(*) Séance du 14 novembre 1956.

précision est aussi limitée. L'absence de parasites à des examens longtemps répétés dans le sang, les ganglions, la moelle osseuse, le liquide céphalo-rachidien n'a pas une signification absolue, témoin cette observation de Gallais et coll. (4) où la mise en évidence des trypanosomes ne peut être faite que par inoculation intra-veineuse de 5 cm^3 de liquide céphalo-rachidien d'un suspect à un malade mental.

Quoi qu'il en soit de ces restrictions, différents ordres de faits sont banalement constatés.

1) Il n'y a pas obligatoirement parallélisme entre latence clinique et parasitologique.

— La maladie clinique sans parasites peut correspondre soit à ces malades « suspects » chez lesquels les examens demeurent négatifs mais que les trypanocides guérissent d'une trypanosomiase hypothétique, soit à ces périodes terminales où le parasite ayant pratiquement disparu, spontanément ou grâce à la thérapeutique, l'affection continue à évoluer comme maladie auto-entretenue dans le cadre de l'encéphalite allergique démyélinisante.

— L'infestation parasitologique peut ne s'accompagner d'aucune manifestation clinique : hôte et parasite réalisent un équilibre « parfait » également heureux pour les deux ; les trypanosomes résistant ou non à la thérapeutique.

2) Il y a parallélisme. Ces faits sont difficiles à démontrer puisqu'il ne s'agit que de constatations négatives qui ne font pas habituellement l'objet de recherches répétées.

Cependant dans certaines collectivités surveillées où les anomalies du comportement sont immédiatement sensibles, où les examens cliniques systématiques sont fréquemment répétés et où les examens biologiques ne sont pas rares, on peut admettre le contrôle de ces latences cliniques et parasitologiques.

C'est dans de telles conditions que nous avons pu observer près de 30 Africains transplantés pour la plupart depuis 3 ou 4 ans hors de leur pays d'origine, d'une façon plus significative hors d'Afrique.

Observations

Ces observations n'offrent pas d'intérêt clinique particulier. Nous soulignerons en les résumant essentiellement deux points :

1) La période qui sépare le départ hors d'Afrique de l'apparition des premiers signes ; autrement dit le temps de latence.

2) Les circonstances qui ont précédé l'éclosion des premières manifestations et qui dans une mesure à discuter, peuvent être considérées comme des causes possibles du réveil de l'infestation trypanique.

Observation I. — Mou... Cam..., 22 ans, Guinéen, a quitté l'Afrique depuis 2 *ans*. Après 15 *mois* de séjour en Extrême-Orient il présente un *œdème des membres inférieurs* qui guérit avec la vitamine B_1.

Un mois après en janvier 1952, il présente une poussée ganglionnaire typique qui conduit rapidement au diagnostic de trypanosomiase (trypanosomes dans les ganglions et le L. C.-R.).

Obs. II. — Ko... Bam..., Guinéen, 32 ans, fait un premier séjour en Extrême-Orient de 1949 à 1951. Quitte l'Afrique pour la dernière fois début 1953. *Un ans après, six mois* après son arrivée en Extrême-Orient fait un *ictère* accompagné de tremblements qui semble guérir dans les délais habituels. Un mois après la guérison apparente rechute avec signes neurologiques et psychiques. La P. L. montre des trypanosomes.

Obs. III. — Sam... Lav..., 28 ans, a quitté l'Afrique depuis 3 *ans* quand, en août 1954 après 2 *ans* de séjour en Extrême-Orient, il présente un épisode *fébrile aigu* accompagné de signes neuro-psychiques. La vitesse de sédimentation (contrôlée tous les deux jours) normale jusqu'au 8e jour, s'accélère brusquement à partir du 10e jour (80-110). La P. L. met en évidence des trypanosomes.

Obs. IV. — Lik..., Guinéen, 25 ans, a quitté l'Afrique depuis 3 *ans* ; présente en août 1951, après *un an* de séjour en Extrême-Orient, *un syndrome fébrile aigu* considéré comme une encéphalite à virus. Deux mois plus tard (après avoir repris du service) il est rehospitalisé pour séquelles d'encéphalite (syndrome neuro-psychique et troubles endocriniens). Le L. C.-R contient des trypanosomes.

Obs. V. — Dam... Cam..., 21 ans, Guinéen, *un an* hors d'Afrique. *Trois mois* après son arrivée en Extrême-Orient, en novembre 1950, extériorise des troubles du comportement. Considéré comme débile il est rapatrié quelques mois après. Les signes neuro-psychiques et biologiques (V. S. H. électrophorèse) indiquent une trypanosomiase que seule l'inoculation de L. C.-R. à un individu atteint de troubles mentaux viendra confirmer.

Obs. VI. — Kod..., 20 ans, Guinéen, 2 *ans* hors d'Afrique. Après 10 *mois* de séjour en Extrême-Orient, il subit une *commotion violente* par explosion d'une bombe. Un tremblement « séquellaire » conduit 3 mois après à un examen neurologique qui montre des troubles plus importants. Les trypanosomes sont trouvés dans les ganglions et le L. C.-R.

Obs. VII. — Bak... Koum..., 25 ans, Guinéen, 4 *ans* hors d'Afrique, 22 *mois* après son arrivée en Extrême-Orient, en février 1953, il présente un *syndrome fébrile aigu* avec température à 40° et troubles méningés. Dans le décours apparaissent une poussée ganglionnaire et des signes psychiques. Les trypanosomes sont mis en évidence dans les ganglions.

Obs. VIII. — Kla... Tog..., Guinéen, 30 ans. *Dix mois* après avoir quitté l'Afrique et 5 *mois* après son arrivée en Extrême-Orient, en août 1952, paraît constamment en « état d'ivresse ». Le L. C.-R. contient des trypanosomes.

Obs. IX. — Len... Fay..., 33 ans. Guinéen, a quitté l'Afrique depuis près de 21 *mois*. *Seize mois* après son arrivée en Extrême-Orient en décembre 1950 présente un *syndrome dysentérique aigu*. Au décours des signes neuro-psychiques conduisent à une P. L. qui montre des trypanosomes.

Obs. X. — Ev..., 30 ans, Congolais, a quitté l'Afrique depuis 3 *ans*. *Sept mois* après son arrivée en Extrême-Orient, en juillet 1950, il présente un *état fébrile aigu* au décours duquel s'installent des signes psychiques et une poussée ganglionnaire. Trypanosomes dans le L. C.-R. et les ganglions.

Obs. XI. — Fod... Ko..., 26 ans Guinéen, 3 *ans* hors d'Afrique. Présente 20 *mois* après son arrivée en Extrême-Orient un *épisode pulmonaire aigu*. Dans le décours, poussée ganglionnaire et signes neuro-psychiques. Trypanosomes dans les ganglions et le L. C.-R.

Obs. XII. — La... Sam..., 23 ans, Guinéen, 3 *ans* hors d'Afrique, 21 *mois* de séjour en Extrême-Orient. Est hospitalisé en février 1953, pour *syndrome dysentérique grave*. Un mois après, état sub-comateux et crises convulsives. Tableau clinique et modifications biologiques caractéristiques. Absence de trypanosomes. Les trypanocides guérissent.

Obs. XIII. — Ou... B..., 22 ans, originaire de Côte-d'Ivoire, a quitté l'Afrique depuis 18 *mois*. Présente 8 *mois* après son arrivée en Extrême-Orient, en avril 1952, des troubles du comportement (humeur dépressive ou euphorique, actes absurdes), et des troubles du tonus. La preuve de la trypanosomiase ne sera faite que par l'examen anatomique, après 7 mois d'évolution inexorable, malgré les trypanocides.

Obs. XIV. — Sek... Cou..., 25 ans, Guinéen, 4 *ans* hors d'Afrique, 13 *mois* de séjour en Extrême-Orient. Est hospitalisé en août 1952 pour troubles du comportement (image de l'ivresse perpétuelle). Trypanosomes dans les ganglions et le L. C.-R.

Obs. XV. — N'Kod..., 21 ans, Congolais, 2 *ans* hors d'Afrique, 6 *mois* en Extrême-Orient. Est hospitalisé en novembre 1952 pour état cataplexique suivi de troubles confuso-stuporeux avec hallucinations. Tous les examens biologiques ont été négatifs. L'évolution ultérieure n'a pas permis de mettre en évidence de trypanosomes, ni de modifications biologiques, chez ce sujet traité 4 ans auparavant pour trypanosomiase en Afrique. L'atrophie cérébrale jugée à l'encéphalographie gazeuse ne permet pas de préciser la qualité séquellaire ou évolutive du processus ; les autres examens étaient négatifs.

Obs. XVI. — Pat... Ko..., 28 ans, originaire de la Haute-Volta, 2 *ans* hors d'Afrique, 8 *mois* de séjour en Extrême-Orient. Trypanosomé ancien, hospitalisé en août 1951 pour algies diffuses à maximum appendiculaire. Des signes psychiques conduisent au diagnostic ; le L. C.-R. contient des trypanosomes.

Obs. XVII. — Pep... Ko..., 21 ans, Guinéen, 3 *ans* hors d'Afrique, 22 *mois* en Extrême-Orient. Hospitalisé en août 1951 pour syndrome neuro-psychique et ganglionnaire typique. Trypanosomes dans les ganglions et le L. C.-R.

Obs. XVIII. — Ou... Ou..., 24 ans, Guinéen, 21 *mois* hors d'Afrique, 15 *mois* en Extrême-Orient. Hospitalisé en mars 1953 pour troubles neuro-psychiques typiques et syndrome ganglionnaire. Trypanosomes dans les ganglions et le L. C.-R.

Obs. XIX. — Ka... Na..., 22 ans, originaire de Côte-d'Ivoire, 14 *mois* hors d'Afrique, 5 *mois* de séjour en Extrême-Orient. Hospitalisé en février 1953 pour troubles neuro-psychiques typiques. Trypanosomes dans le L. C.-R.

Obs. XX. — Sou... Ko..., 24 ans, Guinéen, a quitté l'Afrique depuis 4 *ans* lorsque apparaissent après 6 *mois* de séjour en Extrême-Orient les premières manifestations pathologiques dans l'ordre chronologique suivant : *épisode dysentérique* en avril 1954, puis altération de l'état général et modifications du comportement soulignés par ses notes militaires. En septembre il est rapatrié pour troubles psychiques ; le diagnostic de trypanosomiase est fait en novembre par la découverte de parasites dans le L. C.-R.

Obs. XXI. — Nia... Sid..., 33 ans, originaire de Haute-Volta, 4 *ans* hors d'Afrique ; en Extrême-Orient depuis 11 *mois*. En juin 1954 *dysenterie aiguë*. Les mois suivants asthénie, altération de l'état général ; en novembre épisode méningé aigu au décours duquel apparaissent des troubles du comportement. Après de nombreuses recherches on devait trouver un trypanosome dans le L. C.-R.

Obs. XXII. — Zo... V..., 24 ans, originaire de la Côte-d'Ivoire, hors d'Afrique depuis 3 *ans*, 2 *ans* de séjour en Extrême-Orient, rapatrié en juillet 1953. Avant son départ pour l'Extrême-Orient a été hospitalisé pendant trois semaines pour adénopathie cervicale avec légère fébricule et augmentation considérable de la vitesse de sédimentation des hématies. Le diagnostic de trypanosomiase n'a pas été évoqué. Les renseignements manquent pendant son séjour en Indochine. A son arrivée en France tableau typique de trypanosomiase encéphalo-méningée. Trypanosomes dans le sang et le L. C.-R.

Obs. XXIII. — Ti... P..., 22 ans, originaire de Côte-d'Ivoire, hors d'Afrique depuis 3 *ans*. Après 13 *mois* d'une vie active en Extrême-Orient apparition, en septembre 1953, de troubles du comportement : somnolence, état dépressif. Hospitalisé à Saigon 3 mois plus tard, il présente un tableau neuro-psychique caractéristique ; seul le liquide céphalique contient des trypanosomes.

Obs. XXIV. — Sol... Bo..., 21 ans, Guinéen, 3 *ans* hors d'Afrique, 2 *ans* de séjour en Extrême-Orient. En fin de séjour *syndrome diarrhéique subaigu ;* 8 jours après son arrivée en France *pneumococcie* à manifestation initiale dramatique. Le 9-11-1951 : bloc pneumonique droit, pneumocoques à l'hémoculture, signes méningés. Altération progressive du L. C.-R. : le 11-11-1951 : 16 éléments ; le 22-11-1951 : trypanosomes ; le 26-11-1951 : liquide purulent avec pneumocoques. Exitus le 4-12-1951 après phénomènes convulsifs et coma.

Obs. XXV. — Dam... Lav..., 24 ans, originaire de Haute-Volta, 3 *ans* hors d'Afrique ; 18 mois à Djibouti. Hospitalisation août 1952 pour syndrome neuro-psychique caractéristique. Trypanosomes dans les ganglions et le L. C.-R.

Obs. XXVI. — Tel..., 26 ans, traité pour trypanosomiase en février 1951 en Côte-d'Ivoire ; vient en France en *août* 1951. En *octobre* 1951 *épisode*

pulmonaire subaigu, puis signes neurologiques caractéristiques. Trypanosomes dans le sang, anomalies du L. C.-R.

Obs. XXVII. — Dag... B..., 24 ans, originaire de Haute-Volta, a quitté l'Afrique depuis 2 *ans* 1/2 et vit en France. En novembre 1951 est hospitalisé pour troubles neuro-psychiques. Trypanosomes dans le sang et altérations du L. C.-R.

Au total nous avons recueilli 27 observations :

— 23 intéressent des Africains qui ont présenté les premières manifestations cliniques au cours de leur séjour en Extrême-Orient (Obs. I à XXIII).

— 1 malade a extériorisé une trypanosomiase 8 jours après son retour d'Extrême-Orient (Obs. XXIV).

— 1 autre a dû être rapatrié de Djibouti (Obs. XXV).

— 2 ont eu leurs premières manifestations en France après avoir quitté l'Afrique depuis respectivement 3 mois (Obs. XXVI) et 2 ans 1/2 (Obs. XXVII).

Commentaires

1° *Durée de la période de latence.*

Cette période est théoriquement définie par le temps qui sépare l'inoculation (ou d'éventuelles manifestations cliniques anciennes), des premiers symptômes constatés hors d'Afrique. Sa durée établie arbitrairement d'après la date du dernier séjour en Afrique, est le plus souvent inférieure à la vérité. La différence peut se chiffrer par des années. Malheureusement aucun contrôle rigoureux n'est possible.

Compte tenu de ces restrictions les chiffres sont les suivants :

4 ans	4 cas
3 ans	10 »
2 ans-1 an 1/2	8 »
1 an ou moins	5 »

Il n'y a là rien d'original. En matière de trypanosomiase de très longues périodes de silence sont connues depuis longtemps. Européens et Africains de la Basse Côte du Sénégal savaient dès le XVIII^e siècle que le « Nélavane » pouvait se manifester des années après le départ de la région des « Niayes ». Corre (1) écrivait en 1876 : « La période d'incubation paraît fort longue ; on a vu des individus atteints deux, trois, cinq ans après avoir quitté les centres endémiques ; ainsi les gens de Gorée qui ont habité ceux-ci ne se considèrent-ils comme indemnes qu'après sept années passées sans interruption dans leur propre pays. » De très longues latences ont été signalées : Pinard et coll. (6) : 14 ans ; Baonville et coll. (2) : dix ans.

2° *Les conditions étiologiques.*

Un premier fait est frappant : 23 malades sur 27 ont manifesté les premiers symptômes en Extrême-Orient, soit 85 0/0.

Ces chiffres prennent toute leur valeur si l'on remarque que pendant la période de 5 ans où furent faites ces observations à l'Hôpital Michel-Lévy le recrutement des malades africains se répartit de la façon suivante :

Extrême-Orient	1.188
France	2.569
Autres territoires de l'Union Française	56

La durée du séjour en Extrême-Orient est très variable : trois mois à deux ans avant l'apparition des premiers signes. La répartition n'est pas significative : 7 cas de 3 à 7 mois, 8 cas aux environs de 1 an, 8 cas de 18 mois à 2 ans.

Les circonstances qui ont précédé les manifestations cliniques de la trypanosomiase sont par contre intéressantes à souligner :

dans 13 cas (Obs. V, VIII, XIII à XIX, XXII, XXIII, XXV, XXVI) les signes neuro-psychiques sont apparus progressivement sans autres manifestations pathologiques ;

dans 14 cas, soit plus de 50 0/0, la trypanosomiase clinique a été précédée par une autre affection qu'il n'a pas toujours été possible de déterminer avec précision :

Maladie fébrile aiguë (Obs. III, IV, VII, X)	4 cas
Syndrome dysentérique aigu (Obs. IX, XII, XX, XXI)	4 »
Pneumopathie (Obs. XI, XXVI)	2 »
Syndrome diarrhéique et pneumopathie (Obs. XXIV)	1 »
Avitaminose B_1 (Obs. I)	1 »
Ictère à virus (Obs. II)	1 »
Commotion cérébrale (Obs. VI)	1 »

Ces constatations sur lesquelles Sicé a longuement insisté (7) ne sont pas d'interprétation simple, tout au moins en ce qui concerne les maladies fébriles aiguës, les syndromes dysentériques ou diarrhéiques et les pneumopathies.

La trypanosomiase peut certes débuter par une manifestation fébrile plus ou moins importante. L'observation des malades mentaux inoculés à titre thérapeutique nous a montré l'importance des premières ondes fébriles et l'existence possible d'accidents thermiques épisodiques lorsque le processus évolutif paraît stabilisé. Mais on peut penser, avec quelque vraisemblance, que, dans les cas qui nous occupent ici, l'épisode fébrile aigu qui a précédé l'éclosion des signes

neuro-psychiques a été l'expression d'une autre affection. Tous les malades étaient en Extrême-Orient dans des postes de brousse, soumis à des infections multiples (rickettsioses, leptospiroses, salmonelloses, encéphalites à virus...) dont la preuve étiologique était difficile à faire dans les conditions d'observation.

Les manifestations diarrhéiques ou dysentériques ont été décrites depuis longtemps au cours de la trypanosomiase (Heckenroth, Sicé). Il y a lieu de distinguer à leur propos les phénomènes dysentériques dus à la trypanosomiase, et les dysenteries vraies dues à d'autres affections : amibiase, dysenterie bacillaire. Le « réveil » de la trypanosomiase est de constatation banale, en pays d'endémie, après les épidémies de dysenteries bacillaires.

Les rapports des pneumopathies et de la trypanosomiase ont été remarqués dès le début des études sur la maladie du sommeil (Marchoux). Il y a lieu aussi de distinguer deux ordres de faits : la pneumopathie (généralement à pneumocoques) qui complique la maladie du sommeil en mettant quelquefois un terme à son évolution et l'infection pulmonaire qui déclenche l'évolution d'une trypanosomiase latente.

3° *Diagnostic parasitologique. Evolution.*

Malgré une symptomatologie clinique de signification évidente et un syndrome biologique caractéristique, le diagnostic parasitologique n'a pas été toujours aisé :

— trypanosomes dans le liquide céphalique seulement (Obs. XXIII) ;

— un seul trypanosome dans le liquide céphalique exploré en totalité après pneumoencéphalographie gazeuse totale (Obs. XXI) ;

— absence de trypanosome malgré toutes les recherches longtemps répétées et mise en évidence du parasite par inoculation de liquide céphalo-rachidien à un malade mental (Obs. V) ;

— preuve anatomique seulement (Obs. XIII) ;

— preuve thérapeutique (Obs. XII) ;

— dans l'observation IV, le rapport entre les troubles psychiques et une trypanosomiase active est discutable. Chez ce malade ancien trypanosomé, le tableau clinique et l'encéphalographie gazeuse suggèrent un processus évolutif. Mais tous les examens biologiques sont négatifs.

Doit-on envisager un état séquelle, c'est-à-dire un état anatomique cicatriciel s'accompagnant d'anomalies mentales susceptibles de favoriser l'éclosion de troubles plus graves, ou doit-on craindre une forme torpide d'encéphalite démyélinisante lentement évolutive ?

Le problème est difficile à trancher. Ce malade a été rapatrié sur son pays d'origine dans un état physique excellent mais avec un tableau psychique fait d'indifférence affective et d'une lenteur psycho-motrice de signification pronostique difficile à évaluer.

Les premières manifestations cliniques qui ont orienté vers la trypanosomiase étaient dans la majorité des cas d'ordre neuro-psychique :

Forme ganglionnaire (Obs. I).	1 cas
Adénopathies et troubles neuro-psychiques (Obs. VI. X, XI, XVIII)	4 »
Troubles neuro-psychiques	22 »

Ce fait est à souligner.

L'évolution a été favorable dans 24 cas ; l'existence d'états séquellaires sera envisagée dans un autre travail.

Dans 5 cas l'évolution a été fatale (Obs. X, XIII, XXII, XXIII, XXIV). Les causes de la mort ne sont certainement pas identiques. Il n'est pas lieu de les discuter ici.

4° *Les quelques remarques qui viennent d'être faites autorisent-elles quelques hypothèses à propos de l'irritant problème des latences ?*

Tous les cas ne sont pas superposables, en particulier quant à la densité des parasites. Nous ne reviendrons pas sur les difficultés qu'il y a dans la mise en évidence du trypanosome et sur la signification des signes cliniques qui n'ont aucun parallélisme avec l'intensité du parasitisme (Gallais et coll., 5). Nous n'insisterons pas davantage sur d'hypothétiques formes parasitologiques inconnues échappant à l'observation (Gallais et coll., 4).

Quoi qu'il en soit une première question reste posée : que « devient la trypanosomiase » pendant ces longues périodes où manifestement elle est silencieuse ? Si dans quelques cas on peût trouver une continuité clinique et peut-être biologique entre deux manifestations évidentes, continuité qui peut faire accepter l'idée de méningo-encéphalite torpide, il est évident que dans la plupart des cas il n'y a rien entre l'accident initial (passé inaperçu) et la maladie révélée des années plus tard.

Quelle est la signification de cet état d'équilibre sur le plan clinique et biologique ? Peut-on parler de prémunition ou tout au moins d'un état immunologique qui s'y apparente ? Cet état acquis spontanément ou par la thérapeutique présente comme tout équilibre biologique des fluctuations au gré de ses composantes : parasite et système immunologique. Il n'est pas étroitement lié (de même que

l'état de maladie) à la densité parasitaire. La notion de porteurs sains, hébergeant de nombreux trypanosomes, est connue. Ce fait a été observé chez les pêcheurs de certaines cités lacustres d'Afrique.

Quelle est la valeur de cette protection immunologique, quelle en est la fréquence ? Il n'est guère possible de répondre à ces questions. A la lumière des observations rapportées on peut cependant faire remarquer qu'elle est soumise aux lois de la pathologie générale. Marchoux pensait déjà « que le remède était dans la marmite ». Audrey A. N. Keppie (3) assiste à la transformation de la maladie chez des rats inoculés avec *T. congolense* soumis à un régime à base de caséine : la parasitémie disparaît et l'affection ne se développe pas. Ces données expérimentales sont à rapprocher de la résistance habituelle des populations qui ont une ration protidique élevée : tribus de pêcheurs en Afrique, et individus transplantés dans d'excellentes conditions (militaires stationnés en France).

En dehors des insuffisances nutritionnelles toutes les agressions peuvent modifier cet heureux équilibre hôte-parasite. Le rôle des infections microbiennes, virales, est particulièrement manifeste. L'observation XXIV en est une illustration : épisode diarrhéique subaigu en Extrême-Orient avant le départ, huit jours après l'arrivée en France pneumococcie grave. Les premières ponctions lombaires montrent un liquide à peine altéré malgré la note méningée. Avec le développement de l'infection pneumococcique le trypanosome apparaît.

Des agressions traumatiques, voire psychiques, peuvent, en modifiant les structures diencéphaliques, également jouer un rôle (Obs. IV). Ainsi s'expliquerait la forte proportion des malades dont l'affection a « débuté » en Extrême-Orient. Les conditions mésologiques de guerre (fatigue physique, déficiences nutritionnelles, infections diverses) et le climat psychologique (tension nerveuse, isolement ethnique) réalisaient des circonstances favorables. Ces observations en matière de trypanosomiase ont un écho dans l'extrême richesse de la pathologie allergique et neuro-végétative observée à la même époque en Extrême-Orient, dans les contingents africains comme dans les contingents européens.

Bibliographie

1. Corre (A.). — Recherches sur la maladie du sommeil. *Archives de Méd. Navale*, 1877, **227**, 4, 292-312 et 5, 321-356.
2. Baonville (H.), Ley (J.) et Titeca (J.). — Psychose hallucinatoire chez un trypanosomé. *Journal Belge de neurologie et psychiatrie*, 1934, **34**, 2, 129-138.
3. Keppie (Audrey A. N.). — Modified course of *T. congolense* infection in mice given diets with milk casein. *British Med. Journal*, 1953, 4, 841-853.

4. Gallais (P.), Gros (R.) et Arquie (E.). — Contribution à l'étude des périodes de latence clinique et parasitologique de la trypanosomiase humaine africaine. *Médecine Tropicale*, 1953, n° spécial décembre, 844-850.
5. Gallais (P.), Collomb (H.) et Miletto (G.). — Conceptions actuelles de la trypanosomiase humaine africaine. *Revue du Praticien*, 1956, **6**, 8, 824-838.
6. Pinard (M.), Brumpt (L.) et Raymondeau (M.). — Présentation d'un malade atteint de trypanosomiase révélée tardivement par des convulsions et du prurit. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1939, **55**, 7, 324-328.
7. Sicé. — La trypanosomiase humaine africaine. 1 vol., Vigot, Editeur. Paris, 1938.

Discussion.

H. de Marqueissac. — Nous avons été très intéressé par la communication de MM. H. Collomb, P. Gallais et L. Planques. Elle traite d'une question (les latences parasitologiques), sur laquelle, il y a 24 ans, nous avions attiré l'attention des spécialistes de la trypanosomiase humaine (voir *Bulletin de la Soc. de Path. Exotique*, 1932, n° 4, p. 317). J'écrivais, à cette époque, déjà bien lointaine, ceci : « Un sujet, présentant dans son sang des trypanosomes, voit parfois ces trypanosomes disparaître *spontanément et momentanément* du sang circulant et cela en l'absence de tout traitement. Cette disparition ne se produit pas en tous les cas, et elle n'obéit à aucune loi connue. »

J'ajoutais : Mesnil, Moore et Breul, Ross et Thompson l'ont déjà démontré. M. Collomb et coll. donnent, aujourd'hui, le nom de « latence parasitologique » à ce phénomène, tout en affirmant que « sur ce plan, le problème paraît plus simple que celui des latences cliniques ».

Nous pensions donc avoir montré que ces phénomènes de « latence parasitologique » existaient et cela dès 1929. En effet, de mars à septembre 1929, nous avions observé, cliniquement, et au moyen de tous les examens de laboratoire dont nous pouvions disposer, une trentaine de trypanosomés, dans notre hôpital d'Ayos (Cameroun). Ces trypanosomés étaient, du jour de leur dépistage et jusqu'au jour de la fin de leur mise en observation, laissés sans traitement. Quatre prises de sang (une toutes les 6 heures) étaient effectuées dans les 24 heures, de jour comme de nuit. Deux lames de sang (goutte épaisse) étaient récoltées à chaque fois et leur examen confié à deux observateurs différents. Ponctions ganglionnaires, réaction de formol, gélification, ponctions lombaires répétées, examen clinique complet étaient pratiqués, au début, en cours et à la fin de la mise en observation. Nous n'avons pas publié les observations détaillées.

Elles auraient fait l'objet d'un trop long mémoire. Seules, les conclusions ont été données.

Résultats : de 25 à 30 0/0 des trypanosomés voient leurs trypanosomes disparaître, *spontanément*, de la circulation sanguine. Seuls, les trypanosomes parvenus dans leur milieu de culture favori (le liquide céphalo-rachidien), ne disparaissent pas spontanément (12 observations).

Dans le même numéro du *Bulletin* (1932, nº 4, p. 352), à propos de la *moranylisation préventive*, première expérimentation réalisée au Togo, nous citions l'expérience suivante que nous avions essayé de pratiquer, dans le but de confirmer l'insuffisance de précision et de garantie de nos méthodes d'investigation : « Sur chaque individu trouvé porteur de trypanosomes, dans son sang circulant, deux lames de sang sont prélevées (goutte épaisse), au même endroit du corps (pulpe du doigt) et à une *journée d'intervalle*, pour chaque prise, toute médication étant proscrite. Ces deux lames sont données après coloration (méthode de Ross), à chaque fois, à deux observateurs différents.

Sur 47 trypanosomés, nouveaux, dépistés, quatre lames de sang, ainsi préparées, auraient dû donner $47 \times 4 = 188$ examens positifs. Or 154 lames seulement contenaient des trypanosomes, soit 18 0/0 d'examens négatifs, à une journée d'intervalle, sur des trypanosomés confirmés. A cette époque, nous avancions que « ces phénomènes de rémittence spontanée, se produisant, chez l'homme, comme chez l'animal, il paraît difficile de transposer, en ce qui concerne la moranylisation préventive, des données qui avaient été établies sur le plan expérimental, dans les laboratoires qui utilisent un virus fixe, inaltérable, alors que en prospection chez l'homme, la qualité du virus est inconnue et l'imprécision des observations, la règle ».

Les observations de MM. H. Collomb et coll. font état de malades africains ayant été recrutés par l'autorité militaire pour faire partie de contingents expatriés. Parmi ces 27 malades africains, 12 ont vu se manifester des symptômes de trypanosomiase aiguë, à la suite d'un choc ou au cours d'une maladie intercurrente. L'observation IV montre un malade présentant, malgré tous les examens biologiques négatifs, un syndrome psychique, *cliniquement* attribuable à une encéphalite trypanique.

Toutes ces données : insuffisance de nos moyens d'investigation, latences cliniques, brutalement rompues par une affection intercurrente ou bien syndrome nerveux clinique constaté sans pouvoir faire (par le microscope) la preuve de l'infection trypanique, sont autant de faits que tous les praticiens de la maladie du sommeil ont fort bien connus, au cours des quatre décades qui se sont écoulées entre 1910 et 1950. C'est pourquoi, aujourd'hui que toutes les contro-

verses sont closes, grâce à la chimioprophylaxie, laquelle sans tenir compte, dans l'absolu, des examens de laboratoire, a su apporter une médication active, énergique et préventive à tous les habitants, sans exception, vivant dans les territoires contaminés par le trypanosome à virus *gambiense*, nous sommes heureux de remercier MM. H. Collomb, P. Gallais et L. Planques, de leur intéressante communication sur « La trypanosomiase chez l'Africain transplanté » Cette communication apporte, aux spécialistes de la brousse, par ses données, recueillies en milieu métropolitain et hospitalier, un document qui leur sera d'une grande utilité.

ÉTUDE DU MÉTABOLISME CHEZ LES MOLLUSQUES D'EAU DOUCE

Métabolisme du phosphore, étudié avec emploi du ^{32}P.

Par J. Fraga de AZEVEDO (*a*), F. Carvao GOMES (*b*), A. Manuel BAPTISTA (*c*) et E. Mendes de MAGALHAES (*c*) (*)

I. — Introduction

Nous nous sommes intéressés, à l'Institut de Médecine Tropicale, au métabolisme de divers mollusques qui, comme nous le savons, se revêtent d'une importance particulière car ils sont les vecteurs de la schistosomiase, maladie tropicale d'une grande incidence et d'un grand intérêt pour nous.

Dans cette note préliminaire nous présentons les premiers résultats obtenus sur le métabolisme du phosphore, étude réalisée avec emploi du *Phosphate-ion* marqué avec ^{32}P.

II. — Matériel et méthodes

a) *Mesures.* — Une première expérience a été réalisée sur 8 mollusques de l'espèce *Helisoma duryi normale* Pilsbry qui ont été placés dans un petit aquarium de 60 cm^3 d'eau ordinaire,

(*a*) Directeur du Centre d'Etudes de Médecine Tropicale de l'I. H. C.
(*b*) Boursier de l'Institut de la Haute Culture et de la Junte des Missions Géographiques et de Recherches des Provinces d'Outre-Mer.
(*c*) Boursiers de l'Institut de la Haute Culture.
(*) Séance du 10 octobre 1956.

contenant 40 µg d'orthophosphate de sodium, marqué avec ce radio-isotope.

La solution avait une activité spécifique initiale de 7,4 par centimètre cube.

L'emploi du phosphate de la solution, par les mollusques, devait nous être donné quantitativement, en une première approximation, par la diminution de l'activité des liquides avec le temps, une fois effectuée la correction correspondant à la décadence naturelle du ^{32}P.

Comme système de mesures, nous avons employé celui qui est décrit par Baptista et Veall (1953) et Veall et Baptista (1954), qui consiste fondamentalement en un ensemble de 8 détecteurs gamma de Geiger-Müller, disposés en anneau, entourant une cavité cylindrique où l'on place l'échantillon à mesurer, comme nous le voyons dans les figures 1 et 2 :

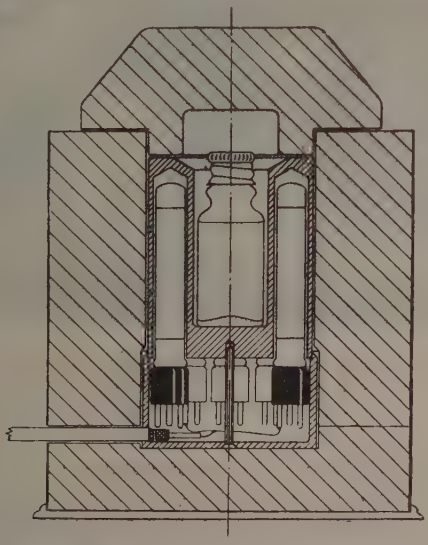


Fig. 1. — Graphique du système indiqué. Noter, à la partie centrale, le flacon de la substance à mesurer entouré par les détecteurs gamma desquels on voit seulement deux.

Par suite de la grande énergie des particules du ^{32}P, il est possible de mesurer les échantillons contenant ce radionuclide à partir de la « Bremsstrahlung » dans le système considéré.

Dans l'ensemble utilisé, 1 µC de ^{32}P, dans une solution aqueuse

d'un volume de 1 cm^3, donne *120 pulsations par minute* (i. p. m.). Le fond propre est de 50 i. p. m.

Les mesures ont été effectuées de la manière suivante :

De l'aquarium, on a retiré journellement *10 cm^3* de la solution radioactive, qui était mesurée comme nous l'avons dit.

La mesure effectuée immédiatement avant de placer les mollusques dans l'aquarium, et préalablement corrigée évidemment, par le *temps*

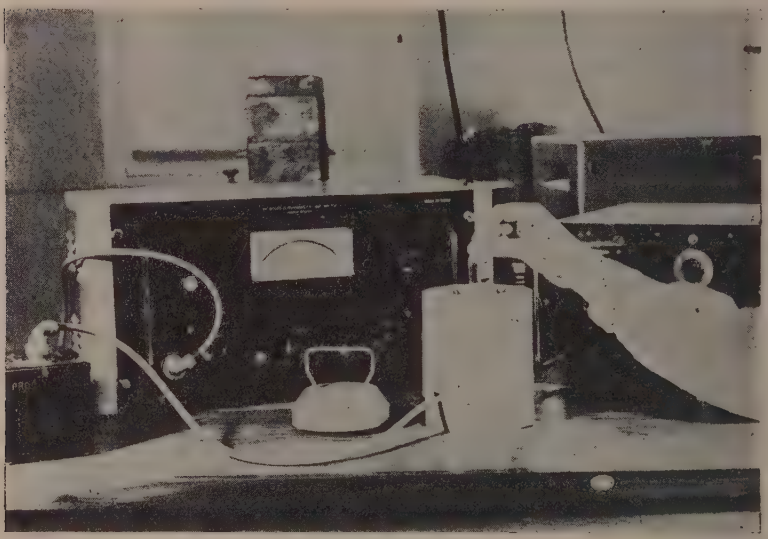


Fig. 2. — Un observateur introduit dans le système un échantillon à mesurer ; on voit, sur un plan postérieur, un « Scaler » et une source de tension stabilisée.

de paralyse et du fond, a été prise comme unité, et c'est à elle qu'ont été rapportées les activités mesurées postérieurement, en procédant à la correction préalable non seulement du temps de paralyse et du fond propre du détecteur, mais encore, comme nous l'avons dit, de la décadence naturelle du ^{32}P (14,3 jours de semi-vie).

Les résultats obtenus dans cette première expérience sont représentés sur le graphique de la figure 3 :

Sans tenir compte du phosphore qui est éventuellement restitué à la solution par les excréments, il est évident que cette diminution de l'activité observée nous indique le pourcentage de l'orthophos-

phate de sodium existant dans la solution qui a été utilisée par les mollusques en question.

Nous devons cependant accepter ce premier résultat avec une certaine prudence car, outre le fait, mentionné plus haut, d'un retour possible du phosphate de la solution, par l'intermédiaire des excréments, nous savons que le calcaire de la coquille des mollusques absorbe des ions et que le processus, comme l'ont montré les études sur des cristaux de calcite, se poursuit progressivement

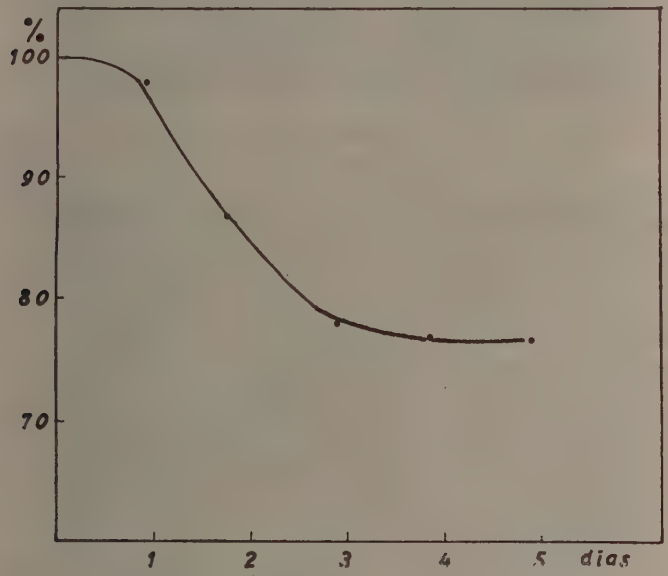


Fig. 3. — Graphique montrant comment, en 5 jours, le phosphore de la solution a baissé de 100 à 78 o/o.

avec le temps, ce qui a été constaté par le docteur António Manuel Baptista.

Compte tenu de ce fait, nous avons cherché à déterminer comment était répartie l'activité entre les coquilles et les parties molles du mollusque.

Nous avons ainsi constaté que l'activité dans le corps du mollusque était d'environ *4 fois plus grande* que dans la coquille. Plus exactement, en procédant à une étude sur *5 exemplaires*, nous avons obtenu la moyenne de *3,75*.

Nous avons cherché également à savoir quel était l'ordre de grandeur de l'activité éliminée par les excréments (catabolisme).

A cet effet, nous avons centrifugé le liquide de l'aquarium 19 jours environ après le début de l'expérience et le résidu obtenu, après avoir été lavé à l'eau distillée, a été mesuré, et l'on a trouvé 2.200 i. p. m.

b) *Etude autoradiographique.* — Ces résultats montrant de toute évidence que le phosphore est réellement métabolisé par les mollusques, nous avons cherché à obtenir une indication plus complète en procédant à l'étude autoradiographique de coupes histologiques, ce qui nous a permis de tirer des conclusions sur la localisation et la distribution du phosphore dans les mollusques en question.

Nour avons utilisé la méthode de Pelc (1947), appelée méthode de « Stripping Technique ».

Les mollusques ont été tués dans de l'eau chaude, puis placés dans un fixateur (alcool à 95°), et ensuite englobés dans de la paraffine. De là ont été préparées des coupes histologiques de différentes épaisseurs qui ont été collées et déparaffinées sur des lames préalablement traitées avec de la gélatine.

L'activité employée nous a permis de conclure, après des mesures effectuées avec un « Détecteur à fenêtre » (de 4 mg./cm^2), qu'il serait possible d'obtenir des images avec une exposition de 2 jours. La pellicule utilisée a été la « Kodak Autoradiographe Plate », avec une émulsion d'une épaisseur de 4 (micra).

Après l'exposition, la révélation et la fixation ont été effectuées dans des bains ordinaires pendant 5 et 20 minutes, respectivement. Les lames, une fois séchées, ont été colorées, *avec les pellicules superposées*, dans de l'hématoxyline-éosine. Le montage a été fait avec du baume du Canada et lamelle.

Ces autoradiographies nous permettent de constater que le phosphate-ion se localise dans différents organes, à savoir :

Intestin, *glande de l'albumen* et, spécialement, *Hépatopancréas*, dans ses cellules parenchymateuses, comme le montrent les microphotographies des figures 4, 5, 6, 7 et 8.

III. — Conclusions

De ce que nous venons d'exposer, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

I) *Absorption*, par les mollusques d'eau douce, du phosphore du milieu où ils vivent;

II) *Concentration* notable du phosphore, principalement dans

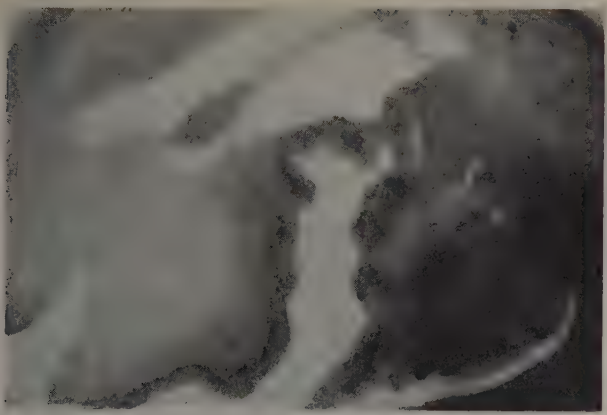


Fig. 4. — Fragment d'une lame intestinale avec villosités d'un côté et détritus alimentaires de l'autre. Noter, dans les détritus, l'existence du phosphore qui se manifeste par un pointillé noir correspondant à l'impression de la pellicule superposée.

Fig. 5. — Villosité intestinale dans laquelle on note parfaitement la localisation du radio-nucléide en étude.

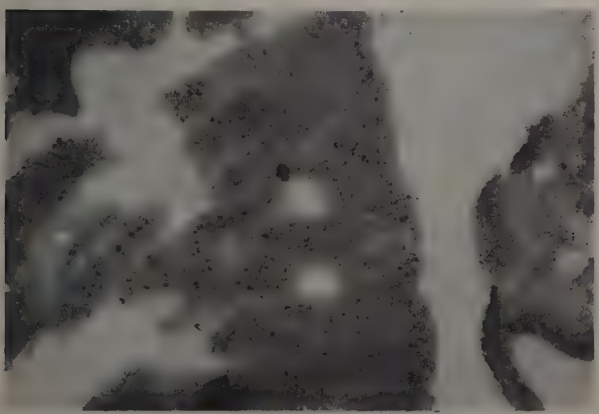


Fig. 6. — Aspect de la glande de l'albumen dans laquelle on peut observer la distribution du phosphore par les points noirs.

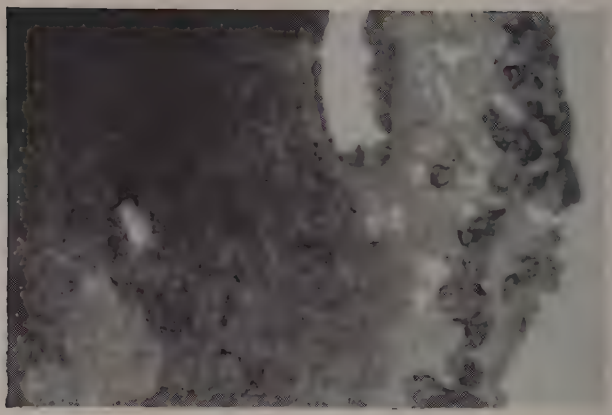


Fig. 7. — Aspect de l'hépatopancréas. Noter les points correspondant aux lobules, l'existence du phosphore très abondant dans les cellules parenchymateuses. On voit à l'intérieur de l'organe une plus grande accumulation, peut-être comme réservoir et dépôt.

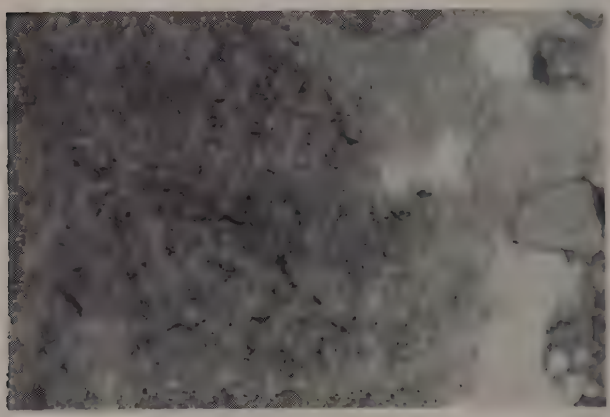


Fig. 8. — Aspect du même organe
dans lequel on voit plus nettement ce qu'on indique dans la figure 7.

l'hépatopancréas, après absorption intestinale et diffusion dans divers organes ;

III) *Possibilité* de l'étude en détail de l'action molluscocide du sulfate de cuivre avec emploi du ^{64}Cu ;

IV) Mêmes possibilités pour l'étude d'autres éléments métabolisables.

Actuellement, on est en train de procéder à des autoradiographies de coupes de mollusques étudiés, en vue du même objectif, en utilisant le ^{131}I ; et nous attendons l'arrivée de Harwell de ^{64}Cu, pour procéder à l'étude fondamentale de cette série de travaux : l'étude de détail du mécanisme de l'action molluscocide du sulfate de cuivre, d'un grand intérêt pratique en médecine tropicale, et déjà commencée par deux d'entre nous, au point de vue histologique, dans un petit travail présenté au dernier Congrès Luso-Espagnol pour le Progrès des Sciences.

(*Centres d'Etudes de Médecine Tropicale et Laboratoire de Physique des Centres d'Etude d'Energie Nucléaire, « Institut de la Haute Culture »*).

L'action biologique de la radiation gamma sur des mollusques d'eau douce.

Par J. Fraga de AZEVEDO (*a*) et F. Carvao GOMES (*b*)

I. — Introduction

Au moment de procéder à l'étude des chambres d'ionisation de graphite, l'idée nous est venue d'expérimenter la résistance à l'action des radiations, qui est, nous le savions, d'une manière générale, d'autant plus grande que la différenciation de l'espèce considérée est plus petite (v. certaines bactéries qui supportent des doses de l'ordre de 10 à 50.000 rœntgens, tandis que, par exemple, l'espèce humaine peut déjà succomber à des doses de 200 à 300 rœntgens) ; en outre, nous nous sommes proposé également de procéder à l'étude des lésions provoquées par les radiations.

(*a*) Directeur du Centre d'Etudes de Médecine Tropicale de l'I. H C.
(*b*) Boursier de l'Institut de la Haute Culture et de la Junte des Missions géographiques et de Recherches des Provinces d'Outre-mer.

Nous avons utilisé pour ce travail une source de ^{60}Co, de 77 millicuries, que nous avons placée à une distance de 20 cm. de plusieurs petits aquariums (type gobelet), contenant différentes espèces de mollusques d'eau douce (gastéropodes).

Nous avons choisi ces mollusques, sur lesquels nous travaillons déjà depuis quelques années, étant donné leur rôle important en médecine tropicale, comme véhicules intermédiaires de Trématodes spécialement, les schistosomes qui, comme on le sait, sont des

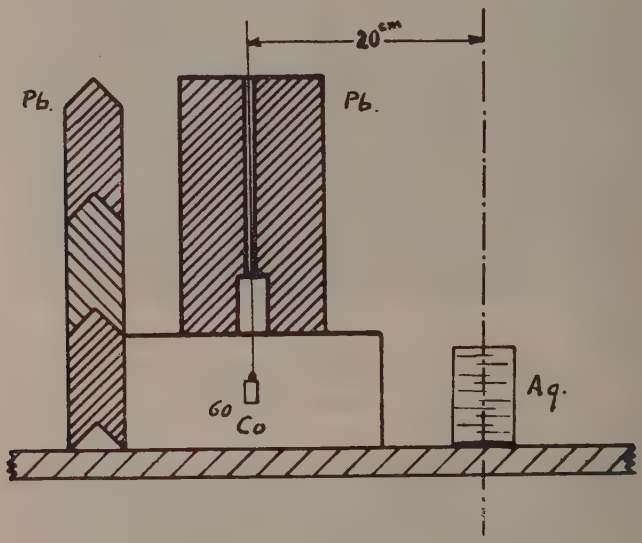


Fig. 1. — Source de ^{60}Co placée à 20 cm. des aquariums, dont un seulement est ici représenté le choix des dimensions et du format des aquariums et de la distance n'a pas été fait au hasard : nous avons eu en vue de ne pas provoquer de grandes différences de géométrie dans les positions relatives des divers mollusques.
La source a une protection en plomb, avec une cavité, où elle est placée lorsque nous voulons observer les résultats.

helminthes qui jouent un rôle prépondérant dans la pathologie exotique.

Observons dans la figure 1 le schéma du dispositif d'irradiation.

Une fois effectués les calculs théoriques, nous avons obtenu une dose, dans les conditions mentionnées, de 2,6 r./heure à 20 cm.

Des mesures faites dans les chambres de graphite placées dans les mêmes conditions d'irradiation, c'est-à-dire chambres à l'intérieur d'aquariums remplis d'eau, avec seulement une légère protection de verre fin ont confirmé approximativement ce résultat.

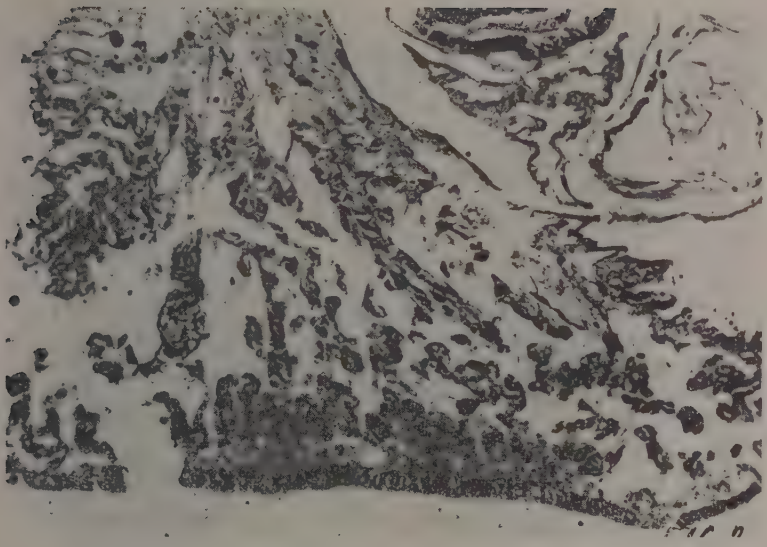


Fig. 2. — *Biomphalaria pfeifferi*, mort à environ 1.750 rœntgens.
Aspect qui englobe une partie du complexe pénien et une partie de la glande.

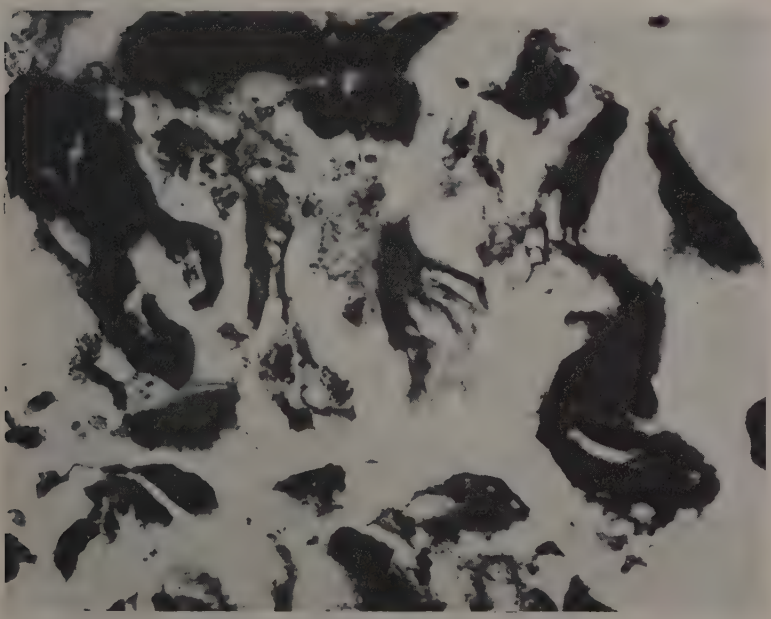


Fig. 3. — Aspect de la glande prostatique, plus amplifiée,
où l'on note les mêmes altérations que celles décrites sur la figure précédente.

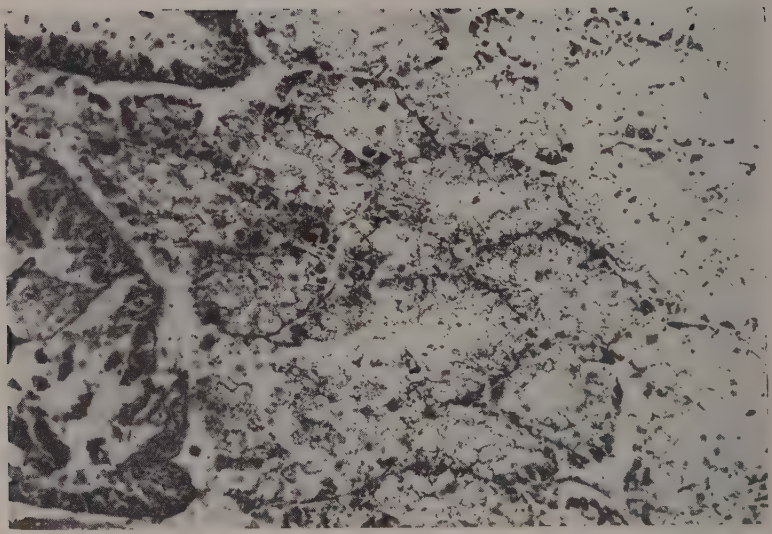


Fig. 4. — Secteur de la glande hermaphrodite ou *ovo-testis* où l'on note des vacuolisations et caryolèse ; lobules détruits et spermatozoïdes absents.

Utilisant différentes chambres nous avons trouvé la moyenne de 2,4 r./heure à 20 cm., qui est plus rigoureuse, et c'est pourquoi c'est celle que nous utilisons dans nos calculs.

II. — Matériel et méthodes

Nous avons commencé l'expérience le 16 février de l'année courante, et nous avons procédé à des observations journalières. Nous avons utilisé 5 petits aquariums et nous avons placé 5 mollusques dans chaque (flacons I à V) ; simultanément, nous avons disposé un aquarium témoin, contenant différents mollusques appartenant aux mêmes espèces que les mollusques à irradier, et qui a été naturellement maintenu hors de l'action des radiations.

Nous avons utilisé les espèces suivantes : *Planorbarius corneus* (*albinus*), *Biomphalaria pfeifferi*, *Planorbarius metidjensis* (celui qui a joué un rôle si important dans les foyers de schistosomiase de notre province d'Algarve, à Estoi et Tavira), *Melania tuberculata* et *Australorbis glabratus*, tous de la famille *Planorbidæ*, à l'exception de l'avant-dernier qui appartient à la famille *Melaniidæ*.

Nous avons effectué, chaque jour, le calcul de la dose reçue, et nous avons constaté le degré de morbidité, de réaction aux stimulants extérieurs et de mortalité, et nous avons également eu soin de changer l'eau des aquariums et d'assurer l'alimentation des mollusques (avec de la salade fraîche, bouillie ou de la gelée de Bemax, lait en poudre et salade séchée pulvérisée).

III. — Résultats

Nous avons constaté d'abord la mort de mollusques du genre *Melania*, que nous pensons pouvoir attribuer seulement à l'oxygénation insuffisante de l'eau, étant donné qu'il s'agit, comme nous le savons, de Prosobranches (ordre) qui, en tant que tels, respirent par des branchies, au contraire des autres, tous Pulmonés (ordre) et ayant pour cela même la facilité d'absorber l'oxygène à la surface de l'eau.

La mort de ce mollusque s'est produite autour de 213 rœntgens.

Ensuite, et autour de 1.200 rœntgens, on a constaté la mort des mollusques du genre *Australorbis* — mollusques plus grands que les autres — et, immédiatement après, à 1.750 rœntgens, on a constaté la mort des *Planorbarius metidjensis* et *Biomphalaria pfeifferi*.

Seuls restaient les *Planorbarius corneus* ; dès lors (environ 1.800 rœntgens) et jusqu'à aujourd'hui, ce mollusque a parfaitement résisté à l'action consécutive des radiations.

Dans l'aquarium témoin, à part 1 ou 2 mollusques morts, les autres se maintiennent dans de bonnes conditions.

D'une manière générale, 2 ou 3 jours avant la mort, les mollusques présentaient une faible réaction aux stimulants, peu de mouvements actifs et un catabolisme bas.

Les *Planorbarius corneus*, les seuls qui existent actuellement, et dans de bonnes conditions, ont atteint, à 9,30 heures du 25-6-1956, un total de 3.109 heures d'exposition, et par conséquent *une dose de 7.461 rœntgens !*

IV. — Observations histologiques

Peu de temps après la mort de quelques mollusques, nous les avons enrobés dans de la paraffine, après fixation préalable au formol à 5 o/o, en vue de l'étude histologique ultérieure. Les coupes ont été colorés par l'hématoxyline-éosine, qui s'est toujours révélée efficace pour nos travaux, et nous avons rarement eu besoin de recourir à des colorations spéciales.

Nous avons choisi des mollusques ayant subi différentes heures d'exposition et qui ne révélaient pas de grandes différences dans le degré de leurs altérations. Nous verrons maintenant quelques microphotographies de ces coupes qui nous paraissent plus particulièrement caractéristiques dans les figures 2, 3 et 4 (Planches VII-VIII).

Ces lésions sont en accord avec ce que nous savons de l'action des radiations sur les cellules : principalement altérations dégénératives nucléaires.

V. — Conclusions

D'après ce que nous venons d'exposer, nous appelons principalement l'attention sur la différence de résistance des diverses espèces considérées, presque toutes de la même sous-famille *Planorbinæ*.

Nous voyons que le *Planorbarius corneus* (*albinus*), espèce des climats moins chauds, a résisté beaucoup plus que les autres, toutes africaines.

Serait-ce seulement en vertu de sa plus grande résistance au froid ? Cette hypothèse ne nous semble pas devoir être considérée étant donné que, parmi les témoins placés dans les mêmes conditions de température, un certain nombre de mollusques apparte-

nant aux mêmes espèces que ceux qui ont été tués par radiations ont survécu.

Le comportement de ce *Planorbarius* est extrêmement curieux. Aurait-il en lui quelque mécanisme responsable de sa radio-résistance ?

L'explication de ce phénomène ne nous semble pas facile. Cependant, il soulève un problème qui mérite maintenant une attention particulière : la radio-biologie.

C'est principalement pour avoir constaté ce fait, que nous avons pensé qu'il valait la peine de présenter aujourd'hui cette petite note préliminaire, presque sous la forme d'une simple interrogation.

Nous poursuivrons ces études, en vue de tenter de déterminer ultérieurement, si possible, quel est le mécanisme intime de ce comportement.

Nous sommes actuellement en train d'étudier une méthode micro-calorimétrique d'un grand intérêt dans le métabolisme, qui peut nous être d'une aide très précieuse dans ce domaine de la radio-biologie.

N. B. — Nous devons ici exprimer notre gratitude au docteur Fernando Sequeira pour l'aide qu'il nous a apportée dans l'étude du dispositif utilisé pour ce travail.

ÉTUDE MORPHOLOGIQUE DE L'HYPOPYGIUM MALE DE *CULEX (NEOCULEX) RIMA* THEOB., 1901 (DIPTÈRES : CULICIDÉS)

Par J.-M. KLEIN (*)

Cette étude nous a été suggérée par J. Hamon qui nous a confié une collection de Culicidés ♂ capturés par lui dans la région de Porto-Novo (Dahomey) en 1952. Elle porte sur 50 exemplaires de *Culex* (*Neoculex*) *rima*, dont la description et les figures données par Edwards (1941) sont encore sommaires. Certains caractères de détail, qui sont pourtant d'un grand intérêt, sont accusés de n'être pas toujours visibles ; il importe, pour les observer de façon précise et constante, en particulier en ce qui concerne les formations du lobe sub-apical, d'isoler ces formations, de les mettre bien à plat entre lame et lamelle et de les retourner en tous sens.

Il nous a semblé intéressant de préciser l'anatomie des éléments de l'hypopygium, de connaître l'ampleur et la fréquence de leurs

(*) Séance du 14 novembre 1956.

variations, et d'apprécier ainsi la valeur des caractères généralement utilisés en systématique. Cette étude entre ainsi dans le cadre de la série de révisions descriptives des *Neoculex* de la région éthiopienne entreprise par Hamon et al. (1955).

Technique.

Après dissection, on monte les pièces génitales sur 3 lames dont chacune porte deux préparations :

— la première (n° *x*) porte le phallosome et les paraproctes ;

— les deux autres (n°s *x'* et *x''*) portent chacune un coxite et le lobe subapical correspondant détaché de son coxite.

On sectionne le lobe du coxite au moyen d'une minutie finement aiguisée en lame ; le lobe est ensuite isolé et monté entre lame et lamelle. On provoque doucement sa dislocation en exerçant, sous la loupe binoculaire, une pression progressive appliquée au niveau du lobe au moyen d'une lancette à pointe recourbée. Nous n'avons fait éclater la lamelle que 2 ou 3 fois sur l'ensemble de la centaine de préparations. Au relâchement de la pression une nappe d'air s'étale largement sur la préparation, mais en quelques secondes elle se concentre en une ou plusieurs minuscules bulles d'air ne gênant pas l'observation. Les éléments du lobe s'isolent de plus en plus et il est nécessaire de repérer leur disposition au microscope avant qu'ils ne quittent leurs insertions.

Il est indispensable pour certaines formations, telles que les soies à barbelures dont les différenciations sont disposées dans des plans différents de faire tourner les pièces sur elles-mêmes en déplaçant doucement la lamelle ; lorsque la pièce glisse sans se retourner, on laisse au préalable, la préparation quelques heures à 50° à l'étuve, afin de solidifier le milieu au rhodoviol.

I. — Le coxite

Chetotaxie (fig. 1, A et B)

A. — *Face externe.*

Nous distinguerons :

a) Des soies très longues et fortes ; longueur : 200 à 230 µ (soies longues, Sl1 ... Sl8). Elles sont disposées plus ou moins régulièrement sur une ligne oblique allant d'arrière en avant et du bord supérieur au bord antérieur du coxite.

Les deux soies Sl1 et Sl2, les plus postérieures, sont d'une façon constante, disposées côte à côte au voisinage du bord supérieur du coxite et séparées des autres par un grand intervalle : celles-ci sont au nombre de 5 ou 6.

b) Parallèlement à la ligne d'insertion précédente et plus près de

l'angle antéro-supérieur du coxite, une série de 3 à 4 soies légèrement moins longues et moins fortes que les précédentes (*l* : 150-180 μ).

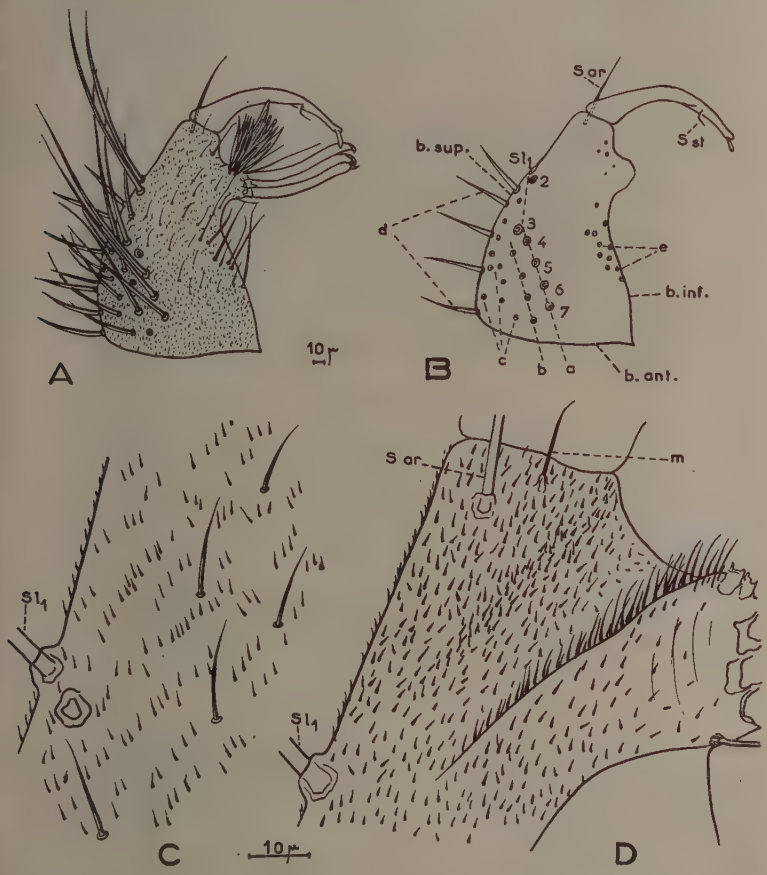


Fig. 1. — *A* et *B*, face externe du forceps ; groupes de soies *a*, *b*, *c*, *d*, *e* (voir le texte) ; *Sl* 1 à *Sl* 7, soies longues du groupe *a* ; *S ar*, soie au voisinage de l'articulation coxo-stylienne ; *S st*, soie du style.
C, micro- et macrotriches sur la partie postérieure de la face externe du coxite. *D*, microtriches sur la face interne au voisinage du lobe sub-apical.

c) Dans l'angle antéro-supérieur du coxite, un nombre variable de soies de longueur moyenne, fines et incurvées (*l* : 50 à 100 μ).

d) Le long du bord supérieur arrondi du coxite, 4 ou 5 soies remarquables : elles sont droites, perpendiculaires à ce bord, de longueur

moyenne (*l* : 60 à 70 μ), fortes et souvent d'aspect plus clair que les autres.

e) Au voisinage du bord inférieur du coxite, en avant du lobe sub-apical, un groupe de 6 à 10 soies fines et de longueur moyenne (*l* : 60 à 100 μ), incurvées ou droites ou encore avec l'extrémité incurvée ou déjetée. Entre l'articulation coxo-stylienne et le lobe se trouvent 2 à 5 soies analogues.

f) Des macrotriches : soies fines et courtes (*l* : 15 à 20 μ) relativement peu nombreuses, elles sont dispersées sur la face externe du coxite.

g) Des microtriches : courtes (*l* : 3 à 5 μ), non articulées à la base, elles recouvrent d'une façon très dense toute la surface externe du coxite ; dans la moitié antérieure elles sont éparpillées sans ordre ; dans la partie postérieure les microtriches sont disposées par groupes de 3 ou plus, selon des lignes grossièrement parallèles entre elles et obliques d'avant en arrière et de haut en bas (fig. 1, C).

B. — *Face interne.*

a) La soie unique, forte et de longueur moyenne (*l* : 60 μ) insérée au voisinage de l'articulation coxo-stilienne (soie articulaire : *Sar*) est constante. Elle est toujours accompagnée d'une macrotriche (*m*) insérée un peu plus bas et en arrière (fig. 2, A).

b) Quelques rares macrotriches au voisinage de l'angle antéro-supérieur du coxite.

c) Les microtriches recouvrent toute la face interne du coxite d'une façon très dense et n'ont pas de disposition particulière (fig. 1, D).

C. — *La base du lobe.*

Sur la face externe, le lobe est recouvert de microtriches, de quelques macrotriches, ainsi que par 3 ou 4 insertions d'écailles, les plus basses du groupe des écailles fusiformes qui occupent la partie externe de l'extrémité du lobe.

Sur la face interne du coxite, la base du lobe déborde largement en dedans : elle est couverte de rares microtriches éparses et son bord postérieur est garni de microtriches plus longues et incurvées, s'étendant jusqu'à l'insertion de l'écaille en lame L (fig. 1, D).

2. — Le style (fig. 2, A).

La soie du style (*Sst*) qui s'insère au voisinage de l'union entre le tiers distal et les deux tiers basaux du style est constante : elle s'incurve à son milieu en formant un angle de 110° puis reste droite. Très rarement elle est entièrement droite.

Exceptionnellement, *Sst* est droite et bifurquée dans son tiers distal : 2 cas (nos 22 et 58) à *Sst* bifurquée sur les deux forceps, et un cas où elle n'est bifurquée que d'un seul côté (no 63') (fig. 2, B). Rarement, on distingue une ou deux soies minuscules sur le style au voisinage de *Sst*.

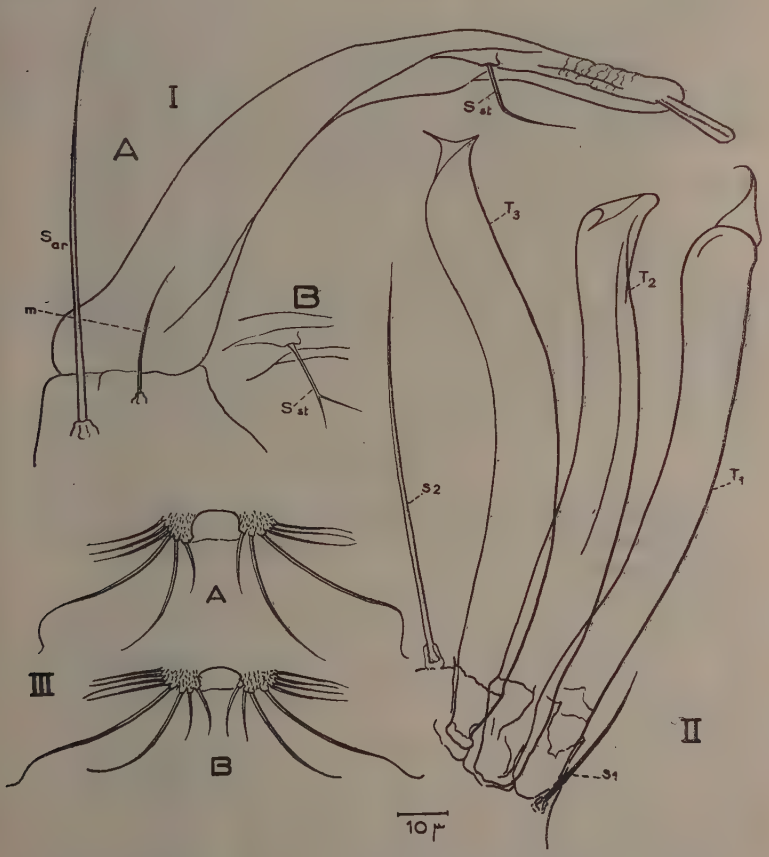


Fig. 2. — I. En *A*, style; en *B*, soie *Sst* bifurquée ; II. Soies en tiges *T*1, *T*2, *T*3 ; III. Lobes du 9e tergite.

3. — Le lobe sub-apical

Le lobe sub-apical porte des formations d'aspect très divers qui, toutes sont l'équivalent d'une soie, leurs insertions sur le lobe étant toujours articulées. Il importe de les désigner par des termes descrip-

tifs et de leur appliquer la première lettre de ces termes afin de faciliter leur étude.

Nous distinguerons d'avant en arrière :

A. — 3 soies en tiges : T1, T2, T3 (fig. 2, II) (long stout rods or blades d'EDWARDS) ;

B. — 3 soies à barbelures : B1, B2, B3 (fig. 3 et 4) (shorter modified bristles) ;

C. — Une écaille en lame : L (fig. 5, I) (long expansed blade) ;

D. — Disposées sur le côté externe du lobe et au niveau de B1, B2, B3, L : 4 à 8 écailles en fuseau : F1 à 8 (broad striated scales) (fig. 5, II et III) ;

E. — Réparties entre les formations précédentes : 5 soies en aiguilles ou soies simples : S1 à S5 (fig. 3, I).

A. — *Les soies en tige* (fig. 2, II).

— T1 se distingue des deux autres par son extrémité distale bien arrondie que déborde une expansion membraneuse courte s'effilant rapidement en pointe fine.

— T2 et T3 sont incurvées en grand S et leur expansion membraneuse n'est pas toujours apparente.

B. — *Les soies à barbelures.*

Les soies à barbelures sont caractérisées par leur corps aplati, droit ou légèrement cambré et leur extrémité distale plus ou moins fortement différenciée.

a) *B1* (fig. 3, II). — Il s'agit d'une formation présentant tous les intermédiaires entre une soie en aiguille et une soie à barbelures :

— c'est une soie puissante fortement chitinisée qui prend fréquemment un aspect aplati surtout dans son tiers distal, s'effilant ensuite brusquement en pointe fine ;

— son insertion est toujours alignée avec celles de B2 et B3 ;

— sa hauteur (50-55 μ) est presque égale à celle de B2, souvent légèrement inférieure, rarement elle la dépasse de quelque peu ;

— sa différenciation au sommet est exceptionnelle ;

— 8 cas dans lesquels son extrémité apparaît taillée en biseau, en lancette ou munie d'un ou de deux angles (fig. 10) (nos 9′, 18′, 20′, 72′, 76″) ;

— 1 cas, sur un seul lobe, B1 à sommet s'incurvant pour se terminer en pointe latérale (no 12″), le corps de cette soie étant particulièrement large (fig. 3, II en F) ;

— 2 cas (nos 19′, 64′), B1 présentant sur un seul lobe, un sommet nettement différencié avec une barbelure (fig. 3, II en I).

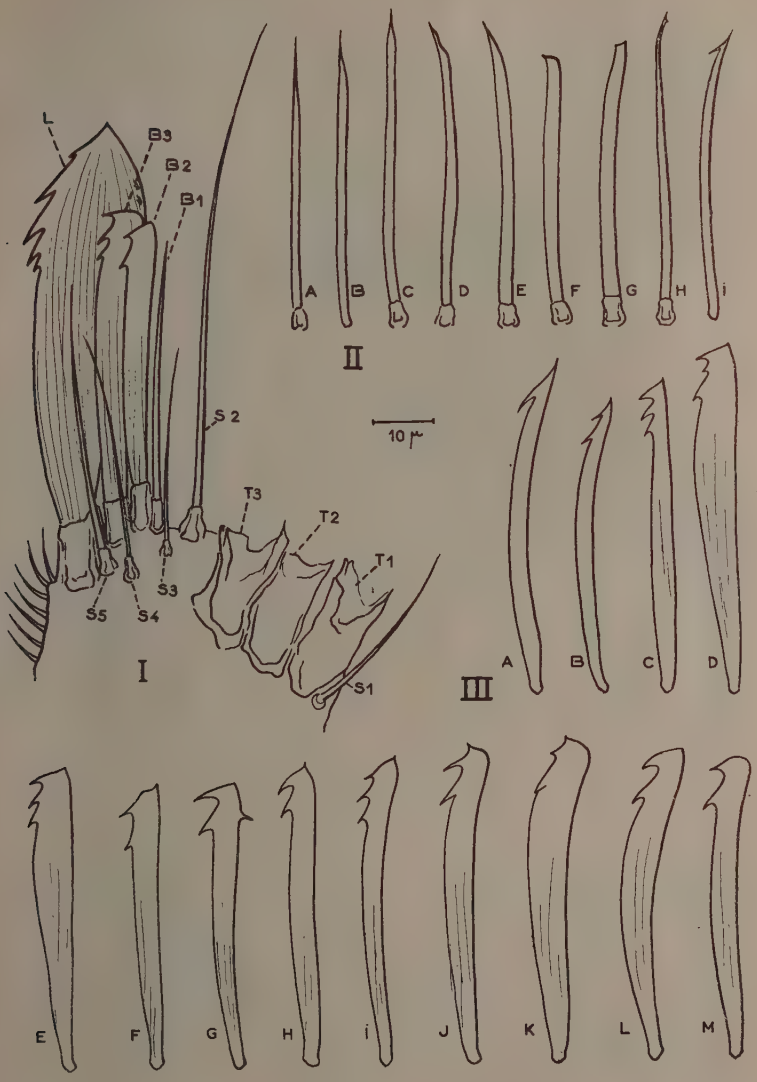


Fig. 3.

I. Eléments du lobe sub-apical ; insertions des soies en tige *T*1, *T*2, *T*3 ; soies à barbelures *B*1, *B*2, *B*3 ; écaille en lame *L* ; soies en aiguille *S* 1 à *S* 5.

II. Différents aspects de la soie à barbelure *B*1 ; en *A*, aspect commun en aiguille ; en *I*, aspect barbelé.

III. Différents aspects de la soie à barbelures *B*2 ; aspects communs en *L* et *M*.

b) *B*2 (fig. 3, III). — Le corps est large plus ou moins trapu, 55 à 62 μ de long, et présente 3 à 5 stries longitudinales très effacées, quelquefois inapparentes. Le sommet présente une ou plusieurs angulations ; le plus souvent le sommet est en pointe mousse et une fois sur 5 environ il est parfaitement arrondi (fig. 3, III en M) ;

— 3 cas, dans lesquels B2 sur l'un des deux lobes, présente un sommet fortement pointu (fig. 3, III en A).

Le nombre des barbelures sur B2 est en général de 2.

Nombre d'hypopygia examinés pour ce caractère : 45 :

— 34 cas, B2 portant sur les deux lobes 2 barbelures ;

— 5 cas, B2 portant sur les deux lobes 3 barbelures ;

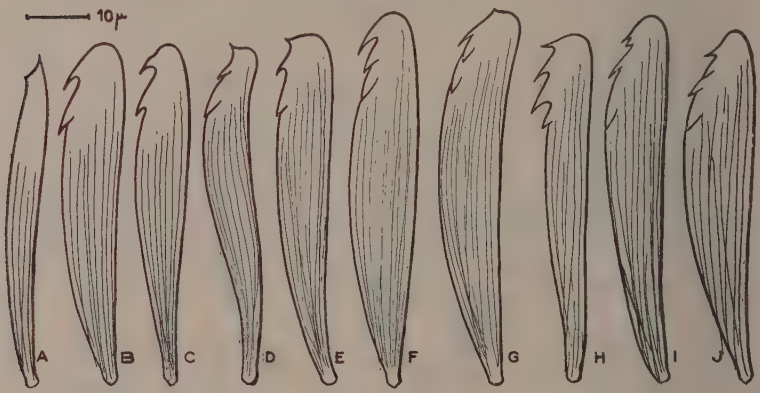


Fig. 4. — Différents aspects de la soie à barbelures *B*3 ; aspect commun en *F*.

— 4 cas, B2 portant d'un côté 2 barbelures et 3 sur l'autre lobe ;

— 1 cas, B2 présentant outre les deux barbelures sur un de ses bords, une barbelure plus fine sur le bord opposé (nº 12″) (fig. 3, III en G), sur l'autre lobe, B2 ayant ses deux barbelures ;

— 1 cas (fig. 3, III en A) (nº 63′) dans lequel l'extrémité de B2 porte une seule barbelure. On rapprochera aisément cette forme, qui représente la différenciation la plus simple de B2 de la forme identique mais plus frêle de B1 (nº 19′) (fig. 3, II en I) qui est le terme le plus différencié de B1.

c) *B*3 (fig. 4). — Le corps est très large et dépasse toujours légèrement B2 en hauteur (longueur : 62 à 68 μ) ; il est fortement strié de 10 à 15 stries longitudinales ayant peu de relief mais toujours bien plus nettes que celles de B2. Le sommet est presque toujours bien arrondi.

En général le nombre de barbelures sur B3 est de 3.

Nombre d'hypopygia examinés pour ce caractère : 48 :

— 25 cas, B3 portant sur les deux lobes 3 barbelures ;
— 11 cas, B3 portant sur un lobe 3 barbelures et 2 sur l'autre ;
— 6 cas, B3 portant sur les deux lobes 2 barbelures ;
— 4 cas, B3 portant sur un lobe 4 barbelures, sur l'autre 3 ;
— 1 cas, B3 portant sur un lobe 4 barbelures, sur l'autre 2 ;
— 1 cas atypique (n° 65″) (fig. 4 en A) dans lequel B3 se termine, sur l'un des lobes en pointe munie d'un angle latéral ; cette forme est à rapprocher de l'exemplaire n° 71″ de B1 (fig. 3 II, en G).

C. — *L'écaille en lame L* (fig. 5, I).

Grande formation en lame fortement dilatée dans son tiers supérieur, elle se rétrécit rapidement pour se terminer en pointe très courte (longueur : 80 μ). A la section médiane on constate facilement sa double paroi. Elle est fortement striée et ses stries, au nombre d'une quinzaine dans la plus forte largeur ont un relief puissant.

Le bord antérieur, fortement bombé porte dans son tiers distal des barbelures saillantes en général au nombre de 4. La barbelure supérieure ou les deux supérieures peuvent se détacher de la surface même de L au voisinage du bord antérieur faisant saillie ou non sur ce bord. Les barbelures médianes sont plus longues que les autres.

Au même niveau, mais au voisinage du bord postérieur de L se détachent de la surface même, en général deux barbelures ; celles-ci sont plus petites et trapues ; rarement, elles sont longues et fines et pendent en virgule sur la surface de l'écaille.

Nombre d'hypopygia observés pour ce caractère : 46.

a) nombre de barbelures sur le bord antérieur :

— 4 barbelures sur L des deux lobes : 14 cas ;
— 5 barbelures sur L d'un lobe et 4 sur l'autre lobe : 12 cas ;
— 5 barbelures sur les deux lobes : 7 cas ;
— 5 barbelures sur un lobe et 6 sur l'autre : 5 cas ;
— 4 barbelures sur un lobe et 3 sur l'autre : 3 cas ;
— 5 barbelures sur un lobe et 3 sur l'autre : 2 cas ;
— et 1 cas pour chacun des agencements : 6-4 ; 7-4 ; 3-3.

b) nombre de barbelures sur le bord postérieur de L :

— 2 barbelures sur chaque lobe : 10 cas ;
— 3 barbelures sur l'un des lobes et 2 sur l'autre : 14 cas ;
— 3 barbelures sur chacun des lobes : 8 cas ;
— 3 barbelures sur un lobe et 1 sur l'autre : 6 cas ;

— 2 barbelures sur un lobe et 1 sur l'autre : 3 cas ;
— 2 barbelures sur un lobe et 0 sur l'autre : 3 cas ;
— 4 barbelures sur un lobe et 2 sur l'autre : 2 cas ;

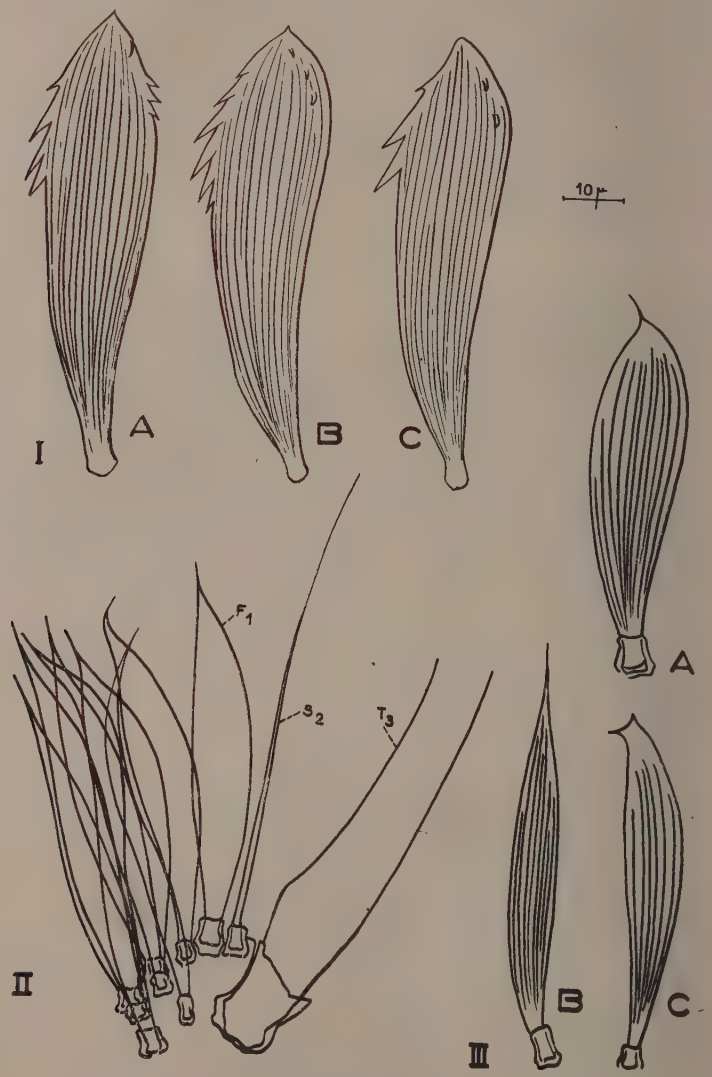


Fig. 5. — I. Différents aspects de l'écaille en lame *L*. II. Groupe des écailles en fuseau. III. en *A*, l'écaille en fuseau la plus antérieure *F*1 ; en *B*, aspect des autres écailles en fuseau ; en *C*, écaille en fuseau anormale.

c) relation entre le nombre de barbelures sur les bords antérieur et postérieur d'une même écaille en lame ; 96 échantillons de L :

Bord antérieur : 4 barbelures, bord postérieur 3 barbelures : 21 cas ;

Bord antérieur : 4 barbelures, bord postérieur 2 barbelures : 19 cas ;

Bord antérieur : 5 barbelures, bord postérieur 2 barbelures : 18 cas ;

Bord antérieur : 5 barbelures, bord postérieur 3 barbelures : 13 cas ;

Bord antérieur : 3 barbelures, bord postérieur 2 barbelures : 5 cas ;

Bord antérieur : 4 barbelures, bord postérieur 1 barbelure : 5 cas.

De plus, 3 cas pour chacun des agencements : 5-1 ; 6-3 ; 6-2 ;

2 cas pour chacun des agencements : 3-0 ;

1 cas pour chacun des agencements : 4-4 ; 4-0 ; 5-4 ; 7-1.

D. — *Les écailles en fuseau F* (fig. 5, II et III).

Insérées sur le côté externe du lobe, les 3 ou 4 écailles en fuseau les plus hautement situées ont leur insertion au niveau de celles des soies à barbelures et de L. L'écaille la plus proche de T3 (F1) est toujours bien plus forte que les autres aussi bien par son insertion qui est plus volumineuse que par sa surface qui est plus grande ; elle se termine par un sommet en angle très ouvert alors que les autres écailles du groupe sont plus effilées de la base au sommet. Elles se terminent toutes par une expansion courte en queue filiforme. Une forme anormale (n° 60′) présente une double pointe au sommet (fig. 5, III en C).

Variation du nombre de F :

En général, les écailles en fuseau sont au nombre de 6 et cela sur les deux lobes ; une fois sur 4 environ elles sont au nombre de 5 ; 10 cas, F = 7 et 4 cas F = 8 ; enfin 3 cas F = 4, la symétrie avec l'autre lobe étant rarement observée.

E. — *Les soies simples* (fig. 3, I).

*S*1 : petite soie fine de 35 à 40 μ de long, légèrement incurvée, elle est située juste en avant de T1.

*S*2 : soie en aiguille de 90 à 100 μ de long, située approximativement entre T3 et la première écaille en fuseau, celle qui est plus forte que les autres. Elle est toujours facile à observer et en exerçant une

légère pression sur la lamelle en constate qu'elle est extrêmement flexible et fine dans sa moitié distale, bien plus forte dans sa partie basale.

*S*3 : soie fine et courte d'environ 40 μ ; elle est souvent difficile à voir car intimement accolée bien souvent à la soie à barbelures B2 au niveau de laquelle elle est insérée.

*S*4 : petite soie de même aspect et de même longueur que la précédente, elle s'insère au niveau de B3.

*S*5 : soie plus puissante de 55 à 60 μ de long, elle est insérée très près de la base de L ; elle est incurvée légèrement et s'accole souvent à l'écaille en lame.

4. — Le phallosome (fig. 6)

A. — *Forme générale.*

Le phallosome est caractérisé par sa partie basale dilatée en forme de lobe. Le bord supérieur de ce lobe est le plus souvent onduleux avec une ou plusieurs élévations arrondies. La partie distale est en forme de doigt étendu dont l'extrémité est plus ou moins régulièrement arrondie. Sur 47 phallosomes examinés, cette extrémité présente 1 à 3 encoches dans 12 cas ou bien une très petite pointe saillante dans 5 cas (fig. 6 en C et D).

B. — *Forme des tubercules.*

Le long de son bord interne, le phallosome porte des tubercules qui varient en nombre et en forme.

Le tubercule est formé d'une partie basale renflée sur laquelle vient se greffer plus ou moins insensiblement une extrémité pointue dirigée en haut et légèrement en dehors. Les petits tubercules ont une pointe très réduite ou inapparente et apparaissent en petits nodules.

Vu sous un certain angle — et nous avons refait un certain nombre de préparations à cet effet — le tubercule apparaît essentiellement par sa partie basale renflée et prend l'aspect arrondi en tubérosité, mais l'on constate toujours l'existence sur un autre plan d'un effilement en pointe.

Les tubercules de la partie distale du phallosome sont souvent rudimentaires, étalés ou peu saillants ou encore ébauchés sous forme d'un pli ou d'une encoche.

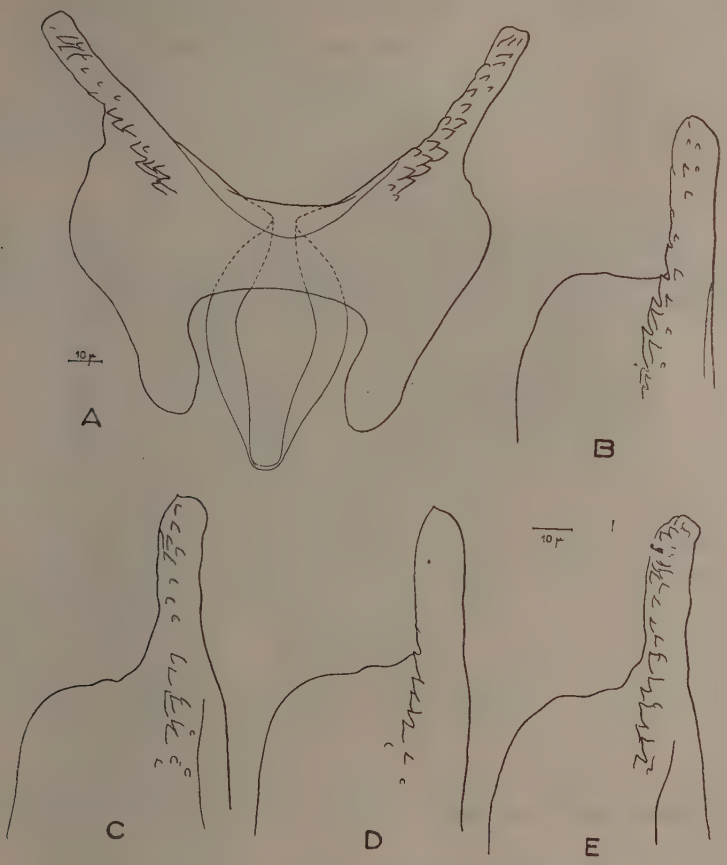


Fig. 6. — *A*, phallosome complet ; *B*, *C*, *D*, *E*, divers aspects de phallosomes et de leurs tubercules.

C. — *Nombre de tubercules.*

Il varie de 8 à 24 et il existe tous les intermédiaires. Nous distinguerons :

a) les formes à nombre réduit : 8 à 12 tubercules : 8 cas ;
b) les formes à nombre moyen : 13 à 18 tubercules : 32 cas ;
c) les formes à nombre élevé : 20 à 24 tubercules : 7 cas ;

La variation du nombre des tubercules est surtout due à la partie distale en doigt du phallosome qui peut être nue ou plus ou moins abondamment recouverte de tubercules.

5. — Les paraproctes (fig. 7, A et B)

Les paraproctes sont constitués :

— du corps du 10e sternite, portant au sommet la couronne d'épines ;

— latéralement d'un lobe large ;

— en bas, la branche dorsale du 10e sternite.

Ils sont reliés en dedans aux 10e tergites par une membrane qui porte sur une petite élévation quelques soies courtes et fortes, et en haut à l'anus par la membrane anale.

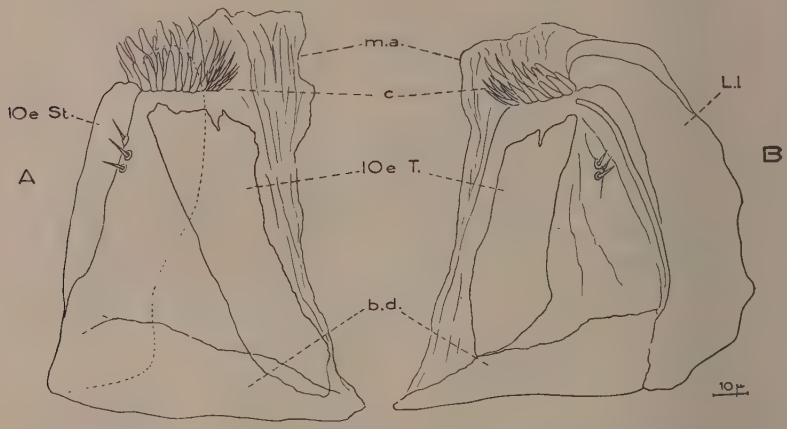


Fig. 7. — Paraproctes ; 10e *St* et 10e *T.*, sternite et tergite ; *m. a.*, membrane anale ; *c*, couronne d'épines ; *b. d.*, branche dorsale du 10e sternite ; *L. l.*, lobe latéral du 10e sternite.

a) La couronne d'épines :

— les épines les plus externes sont volumineuses, trapues, arrondies au sommet, leur base présentant quelquefois un élargissement en lobe ; elles sont au nombre de 4 à 10 ;

— plus en dedans, 3 à 5 épines plus fines, avec une partie basale renflée, un col rétréci et une extrémité en pointe fine déjetée latéralement ;

— les épines les plus internes sont fines, régulièrement effilées de la base au sommet ; elles sont au nombre de 10 ou plus.

b) Les soies de la membrane reliant les 10e sternite et tergite. Ces soies sont courtes, fortes et ont des insertions puissantes ;

Sur 50 paraproctes examinés :

— ces soies sont au nombre de 2 de chaque côté : 35 cas ;

— ces soies sont au nombre de 2 d'un côté et 3 de l'autre : 13 cas ;
— ces soies sont au nombre de 3 des deux côtés : 1 cas ;
— de plus, un cas atypique (n° 21) présentant de chaque côté 5 soies dont la supérieure isolée des autres est anormalement longue.

6. — Le 9e tergite

Il est constitué de deux petits lobes portant chacun 6 soies dans la majorité des cas (fig. 2, III en A). Les trois soies internes vont en augmentant leur longueur du dedans en dehors (60 , 200 et 250 μ), les trois soies externes sont de même longueur (100 μ). La variation qu'on peut observer (fig. 2, III en B) porte le nombre de soies à 8 ; le groupe de soies externes comprenant alors 4 soies de même longueur et la soie la plus interne du lobe étant double.

Conclusion

Nous avons précisé la morphologie des éléments constituants de l'hypopygium de *Culex* (*Neoculex*) *rima* Theob. Les variations morphologiques observées au niveau du phallosome, des paraproctes et du lobe sub-apical sont nombreuses mais ne donnent pas lieu à l'isolement de variétés dans l'espèce décrite.

Nous remercions ici notre collègue J. Hamon ainsi que P. Grenier, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, pour nous avoir conseillé au cours de ce travail.

Institut d'Enseignement
et de Recherches Tropicales (Bondy, Seine).

Bibliographie

Edwards (F. W.). — Mosquitoes of the Ethiopian Region. Part. 3. *Publ. Brit. Mus.* (*Nat. Hist.*), 1941.

Hamon (J.) et Rickenbach (A.). — Contribution à l'étude des *Neoculex* (Diptères : Culicidés) de la Région Ethiopienne. I. Corrections de quelques descriptions de terminalia mâles données par Edwards avec l'étude d'une nouvelle variété. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, **48**, 848-859.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DES ANTIHISTAMINIQUES DANS LE TRAITEMENT DES ENVENIMATIONS PAR MORSURES DE SERPENTS

Par G. LEFROU et V. MICHARD (*)

Certains biologistes Chopra et Chowhan, Kellaway (1) ont émis l'hypothèse que les venins libèrent dans l'organisme, par un processus comparable à celui du choc anaphylactique, des substances histaminiques qui provoquent alors certains accidents constatés dans l'envenimation par morsures de serpents. Quoique cette théorie ait été contestée par Dragsted (2), qui trouve que la dose d'histamine pouvant être ainsi libérée *in vivo* est incapable de produire des réactions vasculaires caractéristiques de l'envenimation, certains médecins ayant eu à traiter des morsures de serpents ont pensé qu'il pouvait être indiqué de compléter l'action du sérum antivenimeux par des injections de produits histaminiques. Les uns ont constaté que celles-ci pouvaient produire chez les patients l'amélioration subjective de certains symptômes, les autres ont observé au contraire que ces injections n'avaient aucun effet et même dans certains cas une action néfaste.

Théoriquement, on peut concevoir que les antihistaminiques, vu leurs propriétés anesthésiques, produisent une amélioration subjective chez les patients, sans que l'évolution de l'envenimation soit modifiée.

Théoriquement aussi, on peut faire remarquer que les doses d'antihistaminiques, inoffensives en elles-mêmes, peuvent être néfastes en raison de l'hypotension qu'elles provoquent, et qui alors, ajoutée à celle produite aussi par le venin, peut déclencher des prodromes d'un collapsus cardiaque.

Pour notre part, dans un cas de morsure par *Bitis arietans*, chez un européen, il nous a paru que les injections de Néo-Antergan avaient plutôt aggravé les symptômes généraux. En fait, dans ce cas, les injections de Néo-Antergan avaient été faites dans le but d'éviter les accidents anaphylactiques qui auraient pu survenir à la suite des injections de sérum antivenimeux, car le patient avait reçu trois mois auparavant des injections de sérum antitétanique, à titre préventif, pour une plaie contuse de la main droite.

C'est pourquoi, nous avons entrepris toute une série d'expérimentations chez des animaux pour déterminer l'action que pouvaient

(*) Séance du 14 novembre 1956.

avoir les antihistaminiques dans l'évolution des envenimations.

Ainsi, toute l'expérimentation était en cours depuis longtemps, lorsque nous avons pu prendre connaissance dans *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, nov. 1954, d'un travail de Schottler sur le même sujet (3).

Après expérimentation sur des souris, avec des venins de *Bothrops jaracacca* et *Crotalus terrificus* (tous deux vipéridés), Schottler constate que les observations ne fournissent aucune évidence des bons effets des antihistaminiques et que par ailleurs des doses élevées subléthales d'antihistaminiques renforcent la toxicité de venin de Bothrops pour les souris.

* * *

Voici maintenant notre protocole d'expérimentation.

Les animaux soumis aux expérimentations étaient des cobayes, des lapins, des singes (Cynocéphales Babouins, *Papio-Papio*).

Premier point. — Détermination de la dose léthale du venin utilisé, *Bitis gabonica* (Vipéridé) et *Dendraspis viridis* (Colubridé).

Deuxième point. — Contrôle de l'action du Néo-Antergan sur les animaux en expérimentation. Au préalable, les doses ont été fixées approximativement suivant les travaux parus sur les propriétés pharmacologiques des antihistaminiques.

Troisième point. — Action combinée du venin et du Néo-Antergan.

Détermination de la dose minima mortelle de venin de *Bitis gabonica*.

A) Cobayes.

Nombre d'animaux en expérience : 4, dont les poids étaient de : 470, 400, 275 et 540 g.

1 cobaye avec la dose de 4 mg. 25/kg. en S.-C. *Mort* à la 12e heure.
1 » » 4 mg. /kg. en S.-C. *Mort* à la 17e heure.
1 » » 4 mg. /kg. en S.-C. *Mort* à la 34e heure.
1 » » 4 mg. /kg. en S.-C. *Mort* à la 18e heure.

B) Lapins.

Nombre d'animaux en expérience : 3, dont les poids étaient de 1 kg. 800, 1 kg. 600 et 1 kg.

1 lapin avec la dose de 3 mg./kg. en S.-C. *Mort* à la 26e heure.
1 » » 4 mg./kg. en S.-C. *Mort* à la 18e heure.
1 » » 4 mg./kg. en S.-C. *Mort* à la 25e heure.

C) Cynocéphales.

Nombre d'animaux en expérience : 6, dont les poids étaient de 1 kg. 950, 1 kg. 850, 1 kg. 800, 2 kg. 350, 1 kg. 750 et 1 kg. 250.

1 cyno avec la dose de 1 mg. 02/kg. en S.-C. *Reste vivant.*
1 » » 1 mg. 48/kg. en S.-C. *Reste vivant.*
1 » » 1 mg. /kg. en S.-C. *Mort* à la 50e heure.
1 » » 1 mg. 90/kg. en S.-C. *Mort* à la 17e heure.
1 » » 2 mg. /kg. en S.-C. *Mort* à la 27e heure.
1 » » 2 mg. /kg. en S.-C. *Mort* à la 18e heure.

Détermination de la dose minima mortelle de venin de « Dendraspis »

A) Cobayes. — Nombre : 3.

N° 1. — Poids : 535 g. En S.-C., 0 mg. 5 de venin, soit 0 mg. 91 par kilogramme.

Une heure trois quarts plus tard, on note des mouvements de régurgitations sans vomissements.

Meurt 2 heures 15 après venin, après avoir pendant quelques minutes présenté des crises convulsives.

Mort 2 heures 15 après venin.

N° 2. — Poids : 500 g. En S.-C., 0 mg. 5 de venin, soit 1 mg. par kilogramme.

Mêmes symptômes que le précédent, aux mêmes heures, mort survenant dans les mêmes conditions.

Mort 2 heures après venin.

N° 3. — Poids : 460 g. En S.-C., 0 mg. 5 de venin, soit 1 mg. 08 par kilogramme.

Ne présente pas, comme les précédents de crises convulsives.

Mort 2 heures 30 après venin.

Autopsie. — A noter une congestion des poumons, ainsi que des méninges.

Récapitulation. — A la dose de 0 mg. 9, 1 mg. 1 mg. 08 par kilogramme.

Chez les 3 cobayes la mort est survenue dans le même délai et 2 sur 3 ont présenté, immédiatement avant la mort, une crise convulsive de courte durée.

B) Lapins. — Nombre : 3.

N° 1. — Poids : 1 kg. 655. En I.-M. (dans les muscles de la cuisse), 0 mg. 5 de venin, soit 0 mg. 3 par kilogramme.

Dix minutes plus tard, on note des tremblements de la tête et surtout des oreilles. Se calme 5 minutes après, reste prostré.

Mort à la 13e heure.

N° 2. — Poids : 1 kg. 850. En S.-C., 1 mg. de venin, soit 0 mg. 5 par kilogramme.

Rien à signaler. *Reste en vie.*

N° 3. — Poids : 1 kg. 700. En S.-C., 1 mg. de venin, soit 0 mg. 58 par kilogramme.

Meurt sans avoir présenté de symptômes particuliers, pas d'agitation ni de crise convulsive.

Mort en 7 heures 25.

Autopsie. — Pour les 3 lapins, les lésions sont semblables. Rien à signaler

au point d'inoculation. A noter seulement, une congestion des poumons et une congestion moins accusée du cerveau.

C) Cynocéphales. — Nombre : 3.

N° 1. — Poids : 2 kg. 170. En S.-C., 2 mg. 17 de venin, soit 1 mg. par kilogramme.

Trois quarts d'heure plus tard, présente de l'inquiétude, va et vient sans être agité, puis tombe et se relève, de plus en plus difficilement ; se met ensuite dans un coin de la cage, glisse à terre et ne bouge plus.

Mort 4 heures 10 après venin.

N° 2. — Poids : 3 kg. 100. En S.-C., 4 mg. 65 de venin, soit 1 mg. 50 par kilogramme.

Comme le précédent, devient inquiet 3/4 d'heure plus tard, tombe alors à terre, allongé, le corps agité par des mouvements convulsifs.

Mort 1 heure 25 après venin.

N° 3. — Poids : 2 kg. 090. En S.-C., 3 mg. 13 de venin, soit 1 mg. 50 par kilogramme.

Une heure et demie plus tard, est moins vif, les paupières se ferment à moitié, mais circule encore dans la cage. Deux heures après l'inoculation, se met dans un coin, le dos au mur, yeux clos, la tête retombant sur la poitrine, meurt sans être agité.

Mort 3 heures après venin.

Autopsie. — Lésions identiques, léger œdème hémorragique au point d'inoculation. Congestion des poumons. Congestion *très accusée* des méninges.

Détermination de la dose toxique du Néo-Antergan

La dose a été fixée au préalable, suivant les travaux parus sur les antihistaminiques dans la brochure éditée par Spécia (premiers résultats expérimentaux et cliniques sur un nouvel antihistaminique de synthèse, le Phénergan).

A) Cobayes.

D'après les travaux de Bovet, l'Antergan administré par voie hypodermique, à la dose de 10 à 20 mg./kg., protège contre le choc histaminique provoqué par l'injection intraveineuse de chlorhydrate d'histamine, faite 20 minutes après.

Nombre d'animaux en expérience, 1, dont le poids était de 500 g. Un cobaye avec la dose de 40 mg./kg. en S.-C., demeure en bonne santé, sans présenter de crise.

B) Lapins.

Nombre d'animaux mis en expérience, 2, dont les poids étaient de 1 kg. 700 et 1 kg. 740.

Un lapin avec une dose de 30 mg./kg. en S.-C. Aucun symptôme.

Un lapin avec une dose de 40 mg./kg. en S.-C. Tremblements de la tête 15 minutes après l'injection, puis retour au calme.

C) Cynocéphales.

Nombre d'animaux en expérience, 4, dont les poids étaient de 2 kg. 250, 3 kg. 150, 2 kg. 950, 2 kg. 470.

1 cyno avec la dose de 17 mg. 7/kg. en S.-C. Aucun symptôme.
1 » » 25 mg. 3/kg. en S.-C. Crises convulsives.
1 » » 37 mg. /kg. en S.-C. Crises convulsives.
1 » » 32 mg. /kg. en S.-C. Crises convulsives.

Les trois cynocéphales ont présenté la même réaction : 8 à 10 minutes après l'injection de Néo-Antergan, on note une vive agitation, mais de courte durée, environ deux minutes ; elle est suivie de crises convulsives, les animaux roulant alternativement d'un côté et de l'autre, pour rester finalement étendus le corps agité par des mouvements cloniques. Pendant quatre heures, la situation reste dramatique, les trois cynocéphales toujours couchés sont secoués par des convulsions de plus en plus espacées ; on note une forte dyspnée et la mort semble inévitable, mais assez brusquement, soit environ cinq heures après l'injection, les cynocéphales sortent de leur torpeur, les crises sont terminées et ils demeurent ensuite en bonne santé.

Action du Néo-Antergan chez les animaux ayant reçu la dose létale et sublétale de venin de « Gabonica »

A) Cobayes. — Nombre : 8.

N° 1. — Poids : 565 g. En S.-C., 2 mg. de venin, soit 3 mg. 50/kg. (abdomen) et 1 heure après, toujours en S.-C., 10 mg. de Néo-Antergan, soit 17 mg. 6/kg. (cuisse).

Mort 5 heures après Antergan,
6 heures après venin.

N° 2. — Poids : 455 g. En S.-C., 0 mg. 80 de venin, soit 3 mg. 95/kg. et 1 heure après en S.-C., 10 mg. Néo-Antergan, soit 21 mg. 9/kg.

Quinze minutes après Antergan, *crises convulsives* pendant 5 minutes, puis calme.

Six heures plus tard, placard œdémateux hémorragique au point d'inoculation.

Mort 15 heures après Antergan,
16 heures après venin.

N° 3. — Poids : 415 g. En S.-C., 1 mg. 70 de venin, soit 4 mg./kg. et 1 heure plus tard, 10 mg. Antergan, soit 24 mg./kg.

Dès la 6e heure, au point d'inoculation, œdème qui ne devient hémorragique qu'à la 24e heure ; à la 48e heure, mêmes lésions, avec hémorragie plus accusée des téguments cutanés.

Mort à la 60e heure.

N° 4. — Poids : 420 g. En S.-C., 1 mg. 70 de venin, soit 4 mg./kg. et 1 heure plus tard, Néo-Antergan : 40 mg./kg.

Quinze minutes après Antergan, *violentes crises convulsives*, l'animal reste très agité pendant 1 heure.

A la 6e heure, tuméfaction œdémateuse au point d'inoculation, mais pas d'hémorragie visible.

Mort 16 heures après Antergan.

N° 5. — Poids : 365 g. En S.-C., 1 mg. 50 de venin, soit 4 mg./kg. et 1 heure plus tard, Néo-Antergan : 40 mg./kg.

Pas de crise. — Reste dans un coin de la cage.

Mort 4 heures après Antergan.

N° 6. — Poids : 445 g. En S.-C., 1 mg. 75 de venin, soit 3 mg. 93/kg. Puis 1 heure plus tard, 10 mg. Néo-Antergan, soit 22 mg./kg.

Après Néo-Antergan, *ne présente pas de crises.*

A la 21e heure, apparaît un œdème au point d'inoculation, très net à la 30e heure, devient hémorragique ; le cobaye demeure *vivant par la suite.*

Reste en vie.

N° 7. — Poids : 460 g. En S.-C., 1 mg. 85 de venin, soit 4 mg./kg. et 1 heure plus tard, 10 mg. Néo-Antergan, soit 21 mg. 7/kg.

A partir de la 21e heure, œdème au point d'inoculation augmentant par la suite et devenant hémorragique.

Mort à la 47e heure.

N° 8. — Poids : 535 g. En S.-C., 2 mg. 15 de venin, soit 4 mg./kg. et 1 heure plus tard, 20 mg. Néo-Antergan, soit 37 mg. 3/kg.

Vingt minutes après Antergan, *crises convulsives*, ensuite demeure agité pendant 2 heures et ensuite calme.

Dès la 6e heure, œdème local, devenant hémorragique et très étendu à partir de la 21e heure.

Mort à la 60e heure.

Récapitulation. — Pour 8 cobayes, l'injection de Néo-Antergan après celle de venin de Gabonica *n'a accéléré la mort que dans 2 cas.* A savoir :

1 cobaye ayant reçu 3 mg. 50 de venin/kg. + 17 mg./kg. Antergan.
1 » 4 mg. de venin/kg. + 40 mg./kg. Antergan.

Morts respectivement en 6 heures et 5 heures.

Par contre, pour les 6 autres cobayes restants :

— 1 demeure vivant avec 3 mg. 90/kg. de venin + 22 mg./kg. Antergan,

— et 5 sont morts avec des doses de venin de 3 mg. 95/kg. à 4 mg./kg. et Néo-Antergan de 22 à 24 mg./kg.

En résumé. — Pas d'accélération de la mort par le Néo-Antergan, mais il faut noter que 3 cobayes sur 8 ont présenté des *crises convulsives*, 15 à 20 minutes après l'injection de Néo-Antergan à des doses inférieures à la dose normalement toxique.

B) Lapins. — Nombre : 5.

N° 1. — Poids : 1 kg. 860. En S.-C., 7 mg. 45 de venin, soit 4 mg./kg. et 1 heure après en S.-C., 75 mg. Néo-Antergan, soit 40 mg./kg.

Un quart d'heure *après Antergan, crise convulsive violente*, très courte,

2 minutes environ, les membres se raidissent, le lapin retombe sur le côté. *Mort.*

Mort 18 minutes après Antergan,
soit 1 heure 18 après venin.

N° 2. — Poids 1 kg. 600. En S.-C., 6 mg. 40 de venin, soit 4 mg./kg. et 1 heure après en S.-C., 64 mg. 50 de Néo-Antergan, soit 40 mg. 3/kg.
A la suite du Néo-Antergan, ne présente *pas de crises convulsives.*

Mort 2 heures après Antergan,
soit 3 heures après venin.

N° 3. — Poids : 1 kg. En S.-C., 4 mg. de venin, soit 4 mg./kg. et 1 heure après 40 mg. de Néo-Antergan, soit 40 mg./kg.
Dix minutes après Antergan, crises convulsives, puis reste étendu sur le côté, tête et membres agités.

Mort 15 minutes après Antergan,
soit 1 heure 15 après venin.

N° 4. — Poids : 1 kg. 275. En S.-C., 5 mg. 10 de venin, soit 4 mg./kg. et 1 heure après, 52 mg. de Néo-Antergan, soit 40 mg./kg.
Quinze minutes après Antergan, crises convulsives suivies de tremblements ; le lapin étant couché sur le côté.

Mort 30 minutes après Antergan,
soit 1 heure 30 après venin.

N° 5. — Poids : 1 kg. 500. En S.-C., 6 mg. 10 de venin, soit 4 mg./kg. et 1 heure plus tard, 60 mg. Néo-Antergan, soit 40 mg./kg.
Dix minutes après Antergan, crises convulsives.

Mort 15 minutes après Antergan,
soit 1 heure 15 après venin.

Récapitulation. — En ce qui concerne les lapins, la mort a été très accélérée par l'injection de Néo-Antergan.
Les 5 lapins sont morts respectivement en 1 heure 15, 3 heures, 1 heure 15, 1 heure 30 et 1 heure 15 et 4 lapins une dizaine de minutes après l'injection de Néo-Antergan ont présenté des *crises convulsives.*

C) Cynocéphales. — Nombre : 4.

N° 1. — Poids 2 kg. En S.-C., 4 mg. de venin, soit 2 mg./kg. et 1 heure après venin, 40 mg. Néo-Antergan en S.-C., soit 20 mg./kg.
A la 7^{e} heure, placard œdémateux hémorragique au lieu d'inoculation.

Mort à la 22^{e} heure.

Autopsie : congestion des reins et du cerveau.

N° 2. — Poids : 2 kg. 500.

N° 3. — Poids : 1 kg. 870.

N° 4. — Poids : 3 kg. 330.
Les trois cynocéphales reçoivent en S.-C. chacun 2 mg./kg. de venin. Une heure plus tard Néo-Antergan, 25 mg./kg.

Reactions. — Le cyno n° 2, ne présente rien d'anormal le 1er jour. Le 2^{e} jour, reste étendu sans mouvements, semble devoir mourir. Le 3^{e} jour se rétablit, mange à nouveau.

Demeure en vie.

Les cynos nos 3 et 4.

Mort à la 13e heure après Antergan.
soit 14 heures après venin.

Tous les deux présentent à l'autopsie les mêmes lésions que le cyno n° 1.

Récapitulation. — Pour les cynocéphales, l'injection du Néo-Antergan a entraîné une mort un peu plus rapide que pour ceux n'ayant reçu que du venin seul aux mêmes doses (4 mg./kg.).

En effet, sur 4 *cynos avec venin + Néo-Antergan*, 3 sont morts en 22 heures, 14 heures et 14 heures.

Toutefois, 1 cyno avec les mêmes doses de venin (2 mg./kg. et Antergan 25 mg./kg.) *est demeuré vivant.*

Avec le venin seul, sur 6 inoculés, 4 sont morts en 17 heures, 18 heures, 27 heures et 50 heures, mais il y avait eu 2 rescapés, demeurés en bonne santé par la suite.

Action du Néo-Antergan chez les animaux ayant reçu la dose létale et sublétale de venin de « Dendraspis »

A) Cobayes. — Nombre : 3.

N° 1. — Poids : 515 g. En S.-C., 0 mg. 5 de venin, soit 0 mg. 96/kg. et 10 minutes plus tard 20 mg. de Néo-Antergan, soit 40 mg./kg.

Une dizaine de minutes après Antergan, *violente crise convulsive* qui dure 2 minutes, se calme, puis la crise reprend, très violente. Se met sur le dos, agite les membres et

Mort 40 minutes après Antergan,
soit 50 minutes après venin.

N° 2. — Poids : 445 g. En S.-C., 0 mg. 5 de venin, soit 1 mg. 1/kg. et 10 minutes plus tard, 20 mg. de Néo-Antergan, soit 40 mg./kg.

Vingt minutes après Antergan, *violente crise*, reste ensuite immobile dans un coin.

Mort 20 minutes après Antergan,
soit 30 minutes après venin.

N° 3. — Poids : 510 g. Expérimentation avec venin, dont la solution a été préparée 24 heures auparavant, conservée dans un tube non scellé, bouché au coton, puis gardée à la température du laboratoire (+ 25°).

En S.-C., 0 mg. 5 de venin, soit 0 mg. 97/kg. et 10 minutes plus tard, 20 mg. de Néo-Antergan, soit 40 mg/kg.

Mort en 4 heures 10 après venin.

B) Lapins. — Nombre : 3.

N° 1. — Poids : 1 kg. 770. En S.-C., 1 mg. de venin, soit 0 mg. 56/kg et 55 minutes plus tard, 40 mg. de Néo-Antergan.

Pas de crise convulsive, pas d'agitation.

Mort 4 heures 40 après Antergan.
soit 5 heures 30 après venin.

N° 2. — Poids : 1 kg. 755. En I.-M. (dans la cuisse), 0 mg. 5 de venin, soit 0 mg. 55/kg. et 55 minutes plus tard, 40 mg. de Néo-Antergan.

Pas de crise convulsive, mais 40 minutes après Antergan, on note des

mouvements saccadés de la tête qui s'abaisse et se relève ; on constate du spasme pharyngé.

Mort 13 heures après venin.

N° 3. — Poids : 1 kg. 800. En S.-C., 1 mg. de venin, soit 0 mg. 55/kg. et 40 minutes plus tard, 40 mg. de Néo-Antergan.

Dix minutes après Antergan, est agité, 5 minutes se passent et débute *une crise dont la violence va augmentant, on note un hoquet très net.*

Mort 50 minutes après Antergan,
soit 1 heure 30 après venin.

C) Cynocéphales. — Nombre : 5.

N° 1. — Poids 2 kg. 800. En S.-C., 4 mg. 20 de venin, soit 1 mg. 50/kg. et 45 minutes plus tard, 20 mg. de Néo-Antergan.

Présente des tremblements musculaires 1/2 heure après Antergan. Reste ensuite prostré dans un coin, la tête retombant sur les membres inférieurs. Tombe allongé, quelques secousses et...

Mort 40 minutes après Antergan,
soit 1 heure 25 après venin.

N° 2. — Poids : 2 kg. 270. En S.-C., 2 mg. 27 de venin, soit 1 mg./kg. et 45 minutes plus tard, 20 mg. de Néo-Antergan.

Dans les 3/4 d'heure suivant l'Antergan, pas d'agitation ni tremblement. Reste ensuite péniblement debout, la tête tombant sur la poitrine, puis

Mort 1 heure 45 après Antergan,
soit 2 heures 30 après venin.

N° 3. — Poids : 1 kg. 870. En S.-C., 0 mg. 80 de venin, soit 1 mg. 50/kg. et 45 minutes plus tard, 20 mg. de Néo-Antergan.

Pas d'agitation après Antergan ; 1 heure 30 après le venin, on note de la somnolence, reste accroché aux barreaux de la cage, la tête retombant sur la poitrine, tombe ensuite à terre, reste étendu sur le côté, yeux mi-clos ; on constate des tremblements musculaires.

Mort en 2 heures 10 après venin.

N° 4. — Poids : 1 kg. 880. En S.-C., 1 mg. 90 de venin, soit 1 mg./kg. et 45 minutes plus tard, 20 mg. de Néo-Antergan.

Mêmes symptômes que pour le cyno précédent.

Mort en 7 heures après venin.

N° 5. — Poids : 2 kg. 820. En S.-C., 4 mg. 20 de venin, soit 1 mg. 50/kg. et 45 minutes plus tard, 20 mg. de Néo-Antergan.

Trois quarts d'heure après, est prostré dans un coin, la tête retombant sur la poitrine, yeux clos, s'allonge sur le côté, quelques soubresauts puis...

Mort en 1 heure après venin.

Résultats de l'injection de Néo-Antergan après celle de venin de « Dendraspis »

Pour les 3 cobayes.

Pour les deux cobayes ayant reçu une injection de venin, à solution préparée « extemporanée ».

Le Néo-Antergan a accéléré la mort dans les deux cas.

Pour les 3 *lapins.*

Pas d'accélération de la mort par le Néo-Antergan, pour le lapin ayant reçu 0 *mg* 5 *de venin en intra-musculaire*, il est mort en 13 heures ainsi que celui qui avait reçu, également en I.-M. la même quantité de venin seul.

Pour les deux lapins inoculés en S.-C., accélération de la mort.

Pour les 5 *cynocéphales nette accélération de la mort deux sur cinq.*

Conclusions

Pour le venin de Bitis Gabonica (Vipéridé), il faut constater que chez les cobayes et chez les singes, le Néo-Antergan paraît avoir une action assez neutre sur l'évolution de la gravité de l'envenimation. *Par contre chez les lapins, l'évolution mortelle, est très accélérée par les injections de Néo-Antergan* et il semble, en plus, qu'une certaine intolérance ou incompatibilité s'est développée entre venin et Néo-Antergan puisque les lapins ont présenté des crises convulsives pour des doses de Néo-Antergan normalement sans action.

Pour le venin de Dendraspis (Colubridé), il faut constater que chez les trois espèces d'animaux mis en expérimentation, cobayes, lapins et singes, *le Néo-Antergan a provoqué une accélération plus ou moins accentuée de l'évolution fatale de l'envenimation.*

En ce qui concerne l'envenimation par le venin de vipéridé, il paraît difficile d'extrapoler à l'homme les résultats de l'expérimentation. *A priori*, l'homme devrait avoir des réactions physiologiques et pathologiques plus proches de celles trouvées chez les singes que celles constatées chez les rongeurs. Mais l'homme est cet inconnu suivant Carrel. Dans tous les cas, suivant le principe élémentaire de toute thérapeutique *primum non nocere* il apparaît que, quelle que soit la nature de l'envenimation par vipéridé ou colubridé, il vaut mieux dans le traitement ne pas utiliser le Néo-Antergan.

Institut Pasteur de Kindia (Guinée).

Bibliographie

(1) Boquet (P.). — Venins de serpents et antivenin. Edition 1948, 51. *Loco citat.*

(2) Dans travail de Schöttler.

(3) Schöttler (W. H. A). — Antihistamine A. C. T. H. Cortisone. Hydrocortisone and anesthetics in snake bite. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, nov. 1954, **3**, 6, 1083-1091.

UN NOUVEAU RÉSERVOIR DE VIRUS POUR *RICKETTSIA PROWAZEKI* : LES ANIMAUX DOMESTIQUES ET LEURS TIQUES (*)

Par Ruth J. REISS-GUTFREUND

C'est grâce au Professeur Paul Giroud que ce travail a pu être réalisé. Il nous a constamment aidée et encouragée.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer toute notre reconnaissance et notre profonde gratitude.

Nous avons effectué ce travail à l'Institut Pasteur d'Ethiopie. Nous remercions vivement le Directeur Docteur M. A. Chabaud pour l'aide qu'il nous a procurée et toutes les facilités qu'il nous a si généreusement accordées.

Nos remerciements vont également à tous nos Collègues de l'Institut et à nos Collaborateurs du service, en particulier, aux docteurs L. Andral, M. Ovazza, Ch. Sérié, à Mlle V. Gelberg, à Ato Mahmoud Mohamed et Ato Ingeda Asfaw.

Enfin, nous tenons à remercier tout spécialement le Docteur R. Pfister, Mr F. Roger et Mme N. Dumas qui, à Paris, nous ont secondée dans la rédaction de ce travail.

Introduction

Depuis les travaux de Charles Nicolle, on admet que le typhus historique est une maladie atteignant exclusivement l'homme et le pou. Toute l'épidémiologie de cette affection repose, depuis lors, sur ce principe.

En Ethiopie, le typhus est endémique avec, cependant, deux flambées annuelles qui se situent l'une en juin, au début de la saison des pluies et l'autre en décembre et janvier, mois les plus froids. Durant le reste de l'année, on n'observe que de rares cas sporadiques. La même distribution saisonnière est observée dans d'autres pays. On l'explique aisément puisque les poux sont beaucoup plus nombreux en mauvaise saison, quand la population est plus couverte.

Quoi qu'il en soit, entre les deux épidémies annuelles, il existe une période d'environ six mois où les cas de typhus sont exceptionnels.

(*) Ce travail est publié avec la contribution de l'Institut Pasteur d'Ethiopie.

Or la survie des poux après contamination est rarement supérieure à douze jours et il n'y a pas transmission héréditaire du typhus chez le pou. D'autre part, les cas sporadiques humains durant cette période inter-épidémique sont ordinairement si éloignés dans le temps et l'espace qu'un contact direct entre les malades ne peut presque jamais être retrouvé.

Comment se maintient *R. prowazeki* durant ces longues périodes ? Telle est la question que nous nous sommes posée, après bien d'autres, et à laquelle nous avons tenté de donner une réponse.

Avant-propos

Hypothèses relatives à la conservation de *R. prowazeki* durant les périodes inter-épidémiques.

On connaît maintenant les réservoirs de virus de toutes les rickettsioses, sauf celui du typhus épidémique. De nombreuses hypothèses ont été formulées sur la conservation de *R. prowazeki* pendant les périodes inter-épidémiques. Nous allons les passer rapidement en revue.

Première hypothèse

L'homme réservoir du virus.

Zinsser, après avoir étudié 538 cas de maladie de Brill, incrimine l'homme comme réservoir de virus. Ce syndrome fut individualisé pour la première fois en 1910 à New-York (9) chez des sujets non parasités venant de pays où le typhus était fréquent. Son aspect clinique était celui d'un typhus épidémique bénin. Anderson et coll. (1) ont d'ailleurs démontré en 1912, par des tests d'immunité croisée sur singe, que la maladie de Brill était due au même agent infectieux que le typhus.

D'après Zinsser, les sujets qui ont fait un typhus dans un passé plus ou moins lointain, restent porteurs de *R. prowazeki*, ce qui rend possible, chez eux, la réapparition de l'infection (68) (69) (71). Cette explication rendrait compte, en même temps, du rythme saisonnier du typhus, puisque les changements brusques de température peuvent diminuer la résistance des porteurs. De même s'expliqueraient les épidémies en période de carence.

L'opinion de Zinsser est partagée par d'autres auteurs, et en particulier par Giroud et coll. (25) (26) qui décrivent, à plusieurs

reprises, des cas de typhus épidémique survenus chez des sujets non parasités et où toute réinfection récente a pu être exclue. De même Mooser, en 1946, signale un cas de rechute tardive de typhus épidémique (46) et Willsch en 1952 (67) décrit un cas certain de récidive, huit ans après la première infection.

Giroud (24) décrit le cas d'un espagnol qui a fait un typhus cliniquement et épidémiologiquement prouvé pendant la guerre du Rif en 1925. En 1948, à la suite d'un accident de travail, cet individu non parasité refait un typhus typique. Gear et coll. (18) en Afrique du Sud, Murray et coll. (49) en Yougoslavie ont eux aussi signalé des cas analogues. En 1956, Kostrzewski (40) attribue vingt et un cas de typhus en Pologne à une récurrence de l'infection.

Au contraire, d'autres expérimentateurs sont beaucoup moins affirmatifs.

C'est ainsi que Murray et Snyder (50) qui observèrent sept cas de maladie de Brill aux Etats-Unis et en isolèrent sept souches de *R. prowazeki* estiment que l'enquête épidémiologique est impuissante à préciser s'il s'agit de résurgence type Zinsser ou de réinfection.

Bormann (8) va encore plus loin et nie la théorie de Zinsser. Pour cet auteur, les maladies de Brill sont des réinfections récentes avec des crottes ou cadavres de poux apportés d'Europe dans les bagages des immigrants. Giroud (25), pourtant, pense que les rickettsies apportées de cette façon ne conservent pas leur virulence assez longtemps pour que ce mode de contamination soit vraisemblable. De plus cette théorie n'explique pas pourquoi, dans une famille, seuls les gens âgés sont contaminés.

Mooser en 1941 (43) n'était pas convaincu, non plus, par la théorie de Zinsser, car il aurait isolé *R. mooseri* et non *R. prowazeki* chez des individus atteints de maladie de Brill. Il pensait qu'il s'agissait d'une réinfection par le typhus murin. Mais beaucoup d'auteurs ont prouvé qu'il s'agissait bien d'un typhus épidémique, généralement atténué (Zinsser, Giroud, Castaneda et même Mooser).

Pour Weyer (65), Giroud et coll. (23) (25) (27) (33) il y aurait une seconde catégorie de porteurs ; chez eux la quantité initiale infectante de rickettsies aurait été insuffisante pour déclencher d'emblée une maladie apparente. La maladie vraie n'apparaîtrait qu'après une diminution de la résistance de l'hôte. Les sujets présenteraient donc des « formes latentes » de l'infection, susceptibles parfois de se révéler cliniquement après une « incubation prolongée ».

A l'appui de cette hypothèse, Barikine et coll. (2) signalent l'isolement de *R. prowazeki* à partir de poux nourris sur des sujets sains. Giroud et coll. en Tunisie et en France (20) (21) (23) (25),

(26) (27) ont isolé également plusieurs souches de virus chez des humains en bonne santé apparente. Ces auteurs ont été frappés par le fait que ce sont les enfants et les femmes qui se prêtent le mieux à devenir porteurs. Plus récemment, Weyer rapporte aussi des cas latents de typhus épidémique en dehors de toute manifestation clinique (65).

Au laboratoire, d'ailleurs, Charles Nicolle et Lebailly (53) ont réussi à isoler la rickettsie d'animaux bien portants.

Mais le nombre des porteurs sains est-il suffisamment élevé pour expliquer le problème épidémiologique du typhus classique ?

Deuxième hypothèse

Rôle possible des tiques.

Zinsser et Castaneda infectent *Dermacentor mitens* et *D. andersoni* et une *Amblyomma* avec *R. mooseri* (70), mais l'infection des tiques est de courte durée.

Weyer, au contraire, a montré que *R. prowazeki* et *mooseri* se multiplient chez la tique *Ornithodorus moubata* (66).

Korshunova en 1943 (39) isole chez l'homme, chez des tiques et chez des rongeurs plusieurs souches de rickettsies identiques, qui reçoivent le nom de rickettsies du typhus à tiques de Sibérie. Chez l'homme, la maladie ressemble cliniquement à une fièvre exanthématique bénigne avec eschare. Les cobayes inoculés avec ces souches ne sont pas immunisés contre le typhus épidémique mais le sont partiellement contre *R. conori*.

Pletsity, en Sibérie occidentale (55), isole lui aussi des souches rickettsiennes de l'homme et de *Dermacentor silvarum*. Les malades agglutinent *Proteus* OX19 à un taux très élevé, OXK et OX2 très faiblement. Mais comme une partie des malades avait fait précédemment un typhus épidémique classique (de quelques mois à 20 ans auparavant) sans que l'aspect clinique de la seconde infection ait été modifié, il en déduit l'absence d'immunité croisée entre les deux maladies.

D'autre part, Crocker et coll. (13) étudiant les souches du typhus à tiques de Sibérie, qu'ils avaient reçues sous forme de poumons de souris infectés lyophilisés, concluent des caractères sérologiques et immunologiques à l'identité de ces souches avec ceux de la souche « Breinl » de typhus épidémique.

Mais Giroud (36) critique les conclusions de Crocker et suppose que les souches sibériennes ont modifié leurs caractères à la suite

du passage sur poumon de souris. Il a vu en effet des souches de fièvre boutonneuse prendre l'aspect de *R. mooseri* au cours des passages dans le poumon de la souris (30).

Troisième hypothèse

Rickettsia mooseri et R. prowazeki seraient identiques.

Maxcy (42) fut le premier à différencier le typhus épidémique du typhus murin en se basant sur leur épidémiologie. Sparrow (60) les distingue par leurs réactions immunologiques sur les animaux. Blanc et Baltazard (6) réussissent à dissocier les deux variétés par réactions d'immunité croisée sur l'homme, mais en même temps s'aperçoivent de leur parenté. Pinkerton (54) dans sa classification des rickettsies considère *R. prowazeki* et *R. mooseri* comme deux variétés différentes.

Cependant, Mooser (44) (45) (47), Castaneda (10), Liu (41) et d'autres expérimentateurs estiment que le typhus murin serait capable de déclencher des épidémies qui se propageraient ensuite suivant la chaîne classique homme-pou-homme. En 1930, Mooser et Dummer (45), en alimentant des poux sur des singes infectés, démontrent l'infectiosité de *R. mooseri* pour cet insecte. Plus tard, Mooser et coll. (47), Nicolle et Laigret (52) réussissent à contaminer des poux en les nourrissant sur des malades atteints de typhus murin. Mooser et Dummer (46), Silva-Goytia et coll. (57), Liu (41) ont recueilli dans la nature des poux infectés de *R. mooseri*.

Sparrow (61) (62), Fuller et coll. (17), Castaneda et Zinsser (11), Weyer (66) ont réalisé l'infection expérimentale des poux avec *R. mooseri* et ont montré que cette rickettsie est aussi pathogène pour l'insecte.

Inversement, Mooser (44) et Dyer (14) ont trouvé *R. prowazeki* dans des puces. Blanc et Baltazard (4) (5), Kohls (38) ont contaminé expérimentalement des puces avec *R. prowazeki*.

Mais tous les auteurs s'accordent sur le fait que l'insecte ne change guère les caractères classiques des deux virus (le pouvoir pathogène sur les souris et les rats et à un certain degré les réactions scrotales).

Ch. Nicolle et Giroud (51) admettent l'origine commune possible des deux variétés de rickettsies mais pensent que les deux souches, comme ils l'ont montré en Tunisie, sont maintenant étrangères l'une à l'autre et évoluent dans la nature, chacune pour son propre compte.

Freeman (15) (16) pense que *R. mooseri* ne peut déclencher des épidémies de typhus classique. Il existe en effet, des régions à typhus épidémique où le typhus murin est rare ou absent.

C'est précisément le cas de l'Ethiopie où toutes les souches isolées sont des souches de typhus épidémique classique et où le typhus murin n'a pu être mis en évidence qu'indirectement, et très rarement, par les procédés sérologiques.

L'infection expérimentale des poux par une rickettsie ne peut servir de critère de différenciation entre *R. prowazeki* et *R. mooseri*. Ainsi *Rickettsia acari* et *Rickettsia burneti*, qui peuvent certainement être considérées comme des espèces très différentes de *R. prowazeki*, sont capables d'infecter les poux expérimentalement et, à l'exception de *R. quintana*, toutes les rickettsies sont plus ou moins pathogènes pour le pou (66).

Quatrième hypothèse

« Rickettsia prowazeki » survit dans les crottes desséchées des poux et est inhalée par l'homme ou pénètre par voie conjonctivale.

Starzyk (63), en 1938, étudie au laboratoire la conservation de *R. prowazeki* dans les cadavres des poux et dans leurs déjections. Lorsque les poux infectés ou leurs déjections riches en rickettsies sont mis en milieu humide, le pouvoir infectant n'est conservé que pendant très peu de jours. Cependant à l'état sec et à la température de + 5° C. la virulence des poux et des déjections se maintient pendant au moins deux mois.

Mosing (48), la même année, a confirmé ces mêmes données.

Blanc et Baltazard (3) (7) ont fait les mêmes constatations pour *R. mooseri* dans les crottes de puces.

Cette conservation dans la nature n'est possible qu'avec une température et un état hygrométrique peu élevés. Ces conditions ne sont jamais réalisées en Ethiopie et, de toutes façons, la durée de conservation serait insuffisante pour apporter la solution du problème épidémiologique du typhus.

Cinquième hypothèse

Il existe un réservoir animal inconnu jusqu'à présent.

En 1950-1953, Giroud étudie par micro-agglutination et déviation du complément des sérums d'animaux provenant d'Afrique. Avec Le Gac en Oubangui-Chari (35), Jadin au Ruanda-Urundi (32), Ceccaldi au Moyen-Congo (28) et Pfister en Haute-Volta et au Soudan (37), il obtient des réactions positives vis-à-vis de l'antigène épidémique et soupçonne, dès lors, les animaux domestiques de jouer

un rôle de réservoir de virus. Pourtant ces auteurs n'ont pu confirmer leur hypothèse par l'isolement, chez les animaux, d'une souche classique de typhus et ils se demandent si les affections du groupe boutonneux-pourpré ne pourraient pas aussi être responsables de ces résultats sérologiques (28) (34).

Remarque. — Silva-Goytia et coll. (58) ont constaté qu'au Mexique, dans les zones où sévit chez l'homme la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, le pourcentage des réactions de fixation du complément positives vis-à-vis de *R. rickettsi* chez les animaux domestiques est plus élevé qu'ailleurs.

Première partie

Enquêtes sérologiques chez l'homme et les animaux domestiques en Ethiopie.

I. — Méthodes d'étude.

1° Choix des prélèvements

A. — *Hommes.*

Les échantillons de sang humain ont été prélevés chez des malades soignés à la clinique des maladies vénériennes de l'Office Mondial de la Santé d'Addis-Abéba (*), où sont traités chaque jour un grand nombre d'indigènes, apparemment indemnes de typhus. Ces malades habitent la ville même ou ses environs, ou viennent de différentes régions d'Ethiopie à l'occasion des marchés tenus dans la capitale.

6 à 8 cm³ de sang ont été prélevés sur chaque malade. Après coagulation, le sérum a été décanté et le caillot stocké à — 35° C.

B. — *Animaux domestiques.*

Le sang de zébus (**), de moutons (***) et de chèvres (****) a été recueilli aux abattoirs copte et musulman d'Addis-Abéba. Les alen-

(*) Nous remercions le Directeur de la clinique, le docteur P. Serra, d'avoir bien voulu nous fournir ces sérums.

(**) *Bos indicus*, race Touareg, Maure et Peul.

(***) *Ovis aries*, variété *laticauda*, var. *asiatica* (d'après Sanson).

(****) *Capra hircus*, race Sahélienne.

tours de la ville fournissent une partie de ces animaux, cependant la majorité d'entre eux proviennent du centre et du sud de l'Ethiopie.

Comme les rites copte et musulman exigent l'exsanguination des animaux destinés à la consommation, on les sacrifie en leur tranchant la gorge. On a pu ainsi recueillir directement le sang dans des flacons stériles. Après coagulation, le sérum a été décanté et le caillot stocké à — 35° C.

2° Techniques des réactions sérologiques

a) *Réactions de micro-agglutination des rickettsies d'après la technique de* P. *et* M. L. Giroud (31). — Un test d'orientation a été effectué, pour chaque sérum, avec un antigène de typhus épidémique préparé sur place, un antigène murin et un antigène boutonneux provenant tous deux de l'Institut Pasteur de Paris. Chaque sérum a été dilué à 1 : 80, 1 : 160, 1 : 320 et 1 : 640. Tout sérum donnant une agglutination de 1 : 640 avec un des antigènes a été titré jusqu'à ce que la dilution limite positive ait été atteinte.

Chaque sérum positif vis-à-vis de notre antigène épidémique a été éprouvé avec une ou deux autres souches épidémiques locales et avec un antigène épidémique de l'Institut Pasteur de Paris.

Préparation des antigènes. — Les antigènes épidémique et murin provenant de l'Institut Pasteur de Paris étaient des suspensions de poumons de souris blanches et de lapins. L'antigène boutonneux de l'Institut Pasteur de Paris était une suspension de membrane vitelline de l'œuf purifiée par agitation en présence d'éther ; nous nous sommes servis également d'un antigène boutonneux préparé par nous de la même façon avec une souche de typhus à tiques du Kenya (*) et que nous contrôlions fréquemment par rapport à celui de l'Institut Pasteur de Paris.

Les antigènes de typhus épidémique préparés sur place ont été obtenus soit à partir de poumons de souris blanches, soit à partir de membranes vitellines d'œufs purifiées à l'éther, soit à partir de poux broyés provenant de l'élevage du laboratoire.

Dans ce dernier cas, après avoir vérifié que les poux n'étaient pas porteurs de rickettsies, on les a infectés suivant la technique de Weigl (64) avec une suspension en solution physiologique de membranes vitellines riches en rickettsies. Pendant une semaine environ, les poux ont été nourris deux fois par jour sur un homme

(*) Cette souche nous a été aimablement adressée par Cornelius D. Philip à la suite de sa mission de 1953 au Kenya sous forme de culture d'œuf sur membrane vitelline lyophilisée. La souche avait été isolée de *Hæmophysalis laechi*.

volontaire. Ils ont alors été trempés dans l'alcool iodé à 50 0/0 pendant quelques secondes, lavés dans une solution physiologique stérile, puis écrasés dans un broyeur spécial. La suspension obtenue a été centrifugée pendant une minute à 2.000 tours/minute pour la débarrasser des produits chitineux, puis diluée de façon à avoir une quantité convenable de rickettsies. Un demi-centimètre cube de la suspension a été inoculé par voie intrapéritonéale à un cobaye, pour vérifier le pouvoir pathogène de la souche. Le reste, additionné de 0,2 0/0 de formol commercial nous a servi d'antigène après vérification de l'absence de toute auto-agglutination. Cet antigène a toujours donné des résultats constants et spécifiques.

b) *Réaction de Weil-Felix.* — On a effectué les réactions de Weil-Felix avec les souches de Proteus OX19, OXK et OX2 provenant de l'Institut Pasteur de Paris, les antigènes étant préparés localement.

Nous avons tout d'abord utilisé la seule souche OX19 et si le taux d'agglutination était positif ou supérieur à 1 : 320, nous faisions les agglutinations avec OXK et OX2. Cette étude n'a porté que sur les premiers sérums (395 sérums humains et 391 sérums animaux).

II. — Résultats.

A. — Homme

a) *Agglutination de rickettsies.* — 544 sérums humains ont été examinés en micro-agglutination avec les rickettsies du typhus épidémique.

En voici les résultats :

430 sérums agglutinent la rickettsie à des taux inférieurs à 1 : 640, 73 à 1 : 640 et 41 à des taux supérieurs à 1 : 640 (voir tableau I).

Ainsi le test d'agglutination nous a montré qu'un fort pourcentage d'autochtones présumés sains (puisque les sérums ont été pris au hasard) avait été en contact avec *R. prowazeki*.

Des tests d'agglutination avec l'antigène du typhus murin ont été effectués sur 177 sérums. Tous les résultats obtenus avec cet antigène sont inférieurs d'au moins deux dilutions à ceux observés avec l'antigène du typhus épidémique, à l'exception de deux sérums qui donnent.

Sérum 1. — 1 : 640 avec *R. prowazeki* et 1 : 2.560 avec *R. mooseri*.
Sérum 2. — 1 : 320 avec *R. prowazeki* et 1 : 2.560 avec *R. mooseri*.

L'agglutination de *R. conori* a été recherchée avec 262 sérums. Tous les résultats obtenus avec cet antigène sont inférieurs d'au moins

Tableau I

Résultats des tests d'agglutination de rickettsies effectués sur les sérums humains avec l'antigène de typhus épidémique.

Nombre total d'épreuves	Dilutions										
	Négatifs	1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640	1 : 1.280	1 : 2.560	1 : 5.120	1 : 10.240	1 : 20.480	1 : 40.960
544	178	58	84	110	73	24	11	2	2	1	1

Tableau II

Résultats des réactions de Weil-Felix effectuées sur les sérums humains.

Nombre total d'épreuves	Dilutions								
	Négatifs	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640	1 : 1.280	1 : 2.560
395	19	59	91	111	72	34	7	1	1
II (*)	2 à 1 : 2.560	7 à 1 : 1.280 1 à 1 : 20.480	3 à 1 : 1.280 2 à 1 : 2.560 1 à 1 : 10.240	3 à 1 : 1.280 1 à 1 : 2.560 1 à 1 : 5.120	4 à 1 : 2.560 1 à 1 : 5.120	3 à 1 : 2.560 1 à 1 : 10.240			

(*) Dans la partie inférieure du tableau (II), nous mentionnons les résultats des tests de micro-agglutinations qui ne coïncident pas avec le résultat de la réaction de Weil-Felix.

une dilution à ceux observés avec l'antigène du typhus épidémique, à l'exception de deux sérums qui donnent :

Sérum 3. — 1 : 80 avec *R. prowazeki* et 1 : 1.280 avec *R. conori*.
Sérum 4. — 1 : 320 avec *R. prowazeki* et 1 : 1.280 avec *R. conori*.

b) *Réaction de Weil-Felix.* — Parmi les 395 sérums testés, 352 agglutinent à un taux inférieur à 1 : 320, 43 agglutinent à 1 : 320 et 9 à un taux supérieur au 1 : 320 (1 sérum atteint le 1 : 2.560) (voir tableau II).

Pour 30 sérums, on note des discordances entre les deux méthodes, le Weil-Felix donnant des taux nuls, ou inférieurs de trois à sept dilutions à ceux de la micro-agglutination. Les taux obtenus avec le Proteus OX19 sont toujours très supérieurs à ceux atteints avec les Proteus OXK et OX2.

Les réactions de Weil-Felix du Proteus OX19 chez les sujets sains d'Ethiopie donnent des taux comparables à ceux des micro-agglutinations des rickettsies.

Rickettsia prowazeki a presque toujours été agglutinée à un taux supérieur à celui de *R. conori* et *R. mooseri*. Proteus OX19 a réagi à un titre nettement plus élevé à ceux des deux autres Proteus. Le test de micro-agglutination des rickettsies et la réaction de Weil-Felix montrent donc qu'en Ethiopie *R. prowazeki* est, de loin, la rickettsie la plus fréquente.

B. — Animaux domestiques

a) *Agglutination de rickettsies.* — 649 sérums d'animaux domestiques ont été éprouvés en micro-agglutination de rickettsies vis-à-vis du typhus épidémique.

Parmi les 229 chèvres, 158 agglutinent à des taux inférieurs à 1 : 640, 30 à 1 : 640 et 41 à des taux supérieurs à 1 : 640 (voir tableau III).

Parmi les 248 moutons, 174 agglutinent à un taux inférieur à 1 : 640, 39 à 1 : 640 et 35 à des taux supérieurs à 1 : 640.

Parmi les 172 bovins, 117 agglutinent à un taux inférieur à 1 : 640, 20 à 1 : 640 et 35 à des taux supérieurs à 1 : 640.

Ces résultats montrent qu'en Ethiopie un fort pourcentage d'animaux domestiques possède des agglutinines contre *R. prowazeki*.

305 sérums ont été testés vis-à-vis du typhus murin. Tous les résultats obtenus sont inférieurs d'au moins deux dilutions à ceux observés avec l'antigène de typhus épidémique, à l'exception d'un sérum de mouton, qui agglutine *R. prowazeki* à 1 : 320 et *R. mooseri* à 1 : 2.560.

L'agglutination de rickettsies de la fièvre boutonneuse a été

Tableau III

Résultats des tests d'agglutination de rickettsies effectués sur les sérums d'animaux domestiques avec l'antigène de Rickettsia prowazeki.

Animal	Nombre total d'épreuves	Dilutions									
		Négatifs	1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640	1 : 1.280	1 : 2.560	1 : 5.120	1 : 10.240	1 : 20.480
Moutons .	248	82	26	30	36	39	8	20	5	2	0
Chèvres. .	229	59	21	32	46	30	18	10	7	6	0
Bovins. .	172	39	17	32	29	20	12	17	3	1	2

TABLEAU IV. — *Résultats des réactions de Weil-Felix chez les animaux domestiques.*

Animal	Nombre total d'épreuves	Dilutions								
		Négatifs	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640	1 : 1.280	1 : 2.560
Chèvres.	156	2	12	28	41	31	31	9	2	0
	II (*)	1 à 1 : 1.280		2 à 1 : 1.280 2 à 1 : 2.560 2 à 1 : 5.120	7 à 1 : 1.280 3 à 1 : 2.560 1 à 1 : 5.120	1 à 1 : 1.280 1 à 1 : 2.560	2 à 1 : 2.560 5 à 1 : 5.120 2 à 1 : 10.240	1 à 1 : 10.240		
Moutons	136	7	16	33	43	22	13	2	0	0
	II (*)		1 à 1 : 2.560	2 à 1 : 1.280 3 à 1 : 2.560 1 à 1 : 10.240	3 à 1 : 1.280 4 à 1 : 2.560 1 à 1 : 5.120 1 à 1 : 10.240	1 à 1 : 1.280 5 à 1 : 2.560 2 à 1 : 5.120				
Bovins.	99	3	0	7	21	26	24	13	3	2
	II (*)				2 à 1 : 1.280 3 à 1 : 2.560 2 à 1 : 5.120 1 à 1 : 20.480	2 à 1 : 1.280 3 à 1 : 2.560 1 à 1 : 20.480	1 à 1 : 2.560 2 à 1 : 5.120 1 à 1 : 10.240	1 à 1 : 10.240		

(*) Dans la partie inférieure du tableau (II), nous mentionnons les résultats des tests de micro-agglutinations qui ne coïncident pas avec le résultat de la réaction de Weil-Felix.

recherchée avec 164 sérums. Tous les résultats obtenus avec cet antigène sont inférieurs d'au moins une dilution à ceux observés avec l'antigène du typhus épidémique, à l'exception du sérum de chèvre (nº 5) qui agglutine *R. prowazeki* au 1 : 640 et *R. conori* au 1 : 2.560.

b) *Réaction de Weil-Felix.* — Elle fut effectuée sur 391 sérums d'animaux dont 156 chèvres, 136 moutons et 99 bovins.

Parmi les 156 sérums de chèvres, 114 agglutinent le Proteus OX19 à des taux inférieurs à 1 : 320, 31 à 1 : 320, et 11 à des taux supérieurs à 1 : 320. Le taux le plus élevé est de 1 : 1.280.

Parmi les 136 sérums de moutons testés, 121 agglutinent à des taux inférieurs à 1 : 320, 13 à 1 : 320 et 2 au taux de 1 : 640.

Parmi les 99 bovins examinés, 57 sérums agglutinent à des taux inférieurs à 1 : 320, 24 à 1 : 320, et 18 à des taux supérieurs (2 atteignent le 1 : 2.560) (voir tableau IV).

Les divergences entre l'agglutination des rickettsies et celle du Proteus sont plus marquées chez les animaux que chez l'homme et toutes en faveur des micro-agglutinations. Les différences les plus notables se trouvent chez les moutons : 24 sérums qui donnent des taux de Weil-Felix entre 1 : 20 et 1 : 160 agglutinent les rickettsies à des taux variant de 1 : 1.280 à 1 : 10.240.

La micro-agglutination est donc plus sensible et permet de détecter plus facilement le contact avec les rickettsies.

Les agglutinations des Proteus OXK et OX2 ne furent effectuées que si elles présentaient un intérêt spécial, c'est-à-dire avec les sérums positifs. Tous atteignent des titres très inférieurs à ceux obtenus avec l'antigène Proteus OX19, à l'exception de la chèvre (nº 5) qui agglutine les trois Proteus au 1 : 320.

III. — Commentaires.

1º Dans l'interprétation des résultats des micro-agglutinations, nous avons adopté les mêmes critères pour les deux sortes de sérums, humains et animaux.

Tous les taux d'agglutination inférieurs à 1 : 640 ont été considérés comme non spécifiques, ceux de 1 : 640 comme indicatifs et tous les taux supérieurs à 1 : 640 comme les témoins certains d'un contact avec la rickettsie correspondante.

On peut alors dresser le tableau suivant :

pour *R. prowazeki*

	Total de sérums testés	Pourcentage de sérums positifs	Pourcentage de sérums indicatifs
Hommes	545	7,50 o/o	13,50 o/o
Zébus	172	21 o/o	11,50 o/o
Moutons	248	14 o/o	16 o/o
Chèvres	229	18 o/o	13 o/o
Total animaux . .	649	17,20 o/o	13,50 o/o

2° Pour la réaction de Weil-Felix, on a considéré tout titre d'agglutination inférieur à 1 : 320 comme négatif, le taux de 1 : 320 comme indicatif et les taux supérieurs comme positifs.

Avec ces critères, les résultats s'établissent ainsi :

pour le *Proteus OX*19

	Total de sérums testés	Pourcentage de sérums positifs	Pourcentage de sérums indicatifs
Hommes	395	2,50 o/o	8,50 o/o
Zébus	99	18 o/o	24 o/o
Moutons	136	1,50 o/o	9,50 o/o
Chèvres	156	7 o/o	20 o/o
Total animaux . .	391	8 o/o	17,50 o/o

L'étude de ces deux tableaux nous montre :

a) que les réactions de Weil-Felix (Proteus OX19) et de micro-agglutination (*R. prowazeki*) sont trois fois plus souvent positives chez les animaux que chez l'homme ;

b) que la micro-agglutination conduit à trouver deux fois plus de sérums positifs que la réaction de Weil-Felix. Cette différence entre les résultats donnés par les deux méthodes est encore plus marquée chez les moutons que chez les autres animaux et l'homme. Le mouton est-il incapable de produire des anticorps pour faire face aux antigènes anti-Proteus X ? Cela paraît improbable, puisque des taux de 1 : 640 ont été obtenus. Ou bien les moutons et les chèvres peuvent-ils devenir porteurs vrais comme les hommes qui font une maladie de Brill ? Nous savons, en effet, que chez l'homme atteint

de cette affection, le Weil-Felix est souvent négatif. Cette dernière hypothèse semble confirmée par des observations ultérieures.

Remarque. — Le pourcentage des animaux domestiques et des hommes atteignant le taux indicatif de 1 : 640 aux tests de micro-agglutination est le même (13 0/0), alors que le pourcentage de sérums positifs est très différent dans les deux catégories (17 0/0 chez les animaux, 7 0/0 chez l'homme). Cette différence provient, peut-être, du fait que nous nous sommes fixés arbitrairement le même taux de positivité pour l'homme et pour les animaux. Peut-être aurions-nous dû prendre un taux limite supérieur chez l'animal (ou abaisser le taux limite de positivité pour l'homme).

IV. — Résumé.

1° Nous avons étudié par le test de micro-agglutination des rickettsies 544 sérums d'hommes apparemment indemnes de typhus et 649 sérums d'animaux domestiques.

2° Nous avons pratiqué la réaction de Weil-Felix sur 395 sérums humains et 391 sérums d'animaux domestiques.

3° Ces études nous ont montré qu'en Ethiopie, 7 0/0 des hommes et 17 0/0 environ des zébus, moutons et chèvres réagissent avec l'antigène épidémique à un taux égal ou supérieur à 1 : 1.280.

Deuxième partie

Isolement de souches de rickettsies à partir du sang d'animaux domestiques présumés sains et du sang d'un individu humain en bonne santé apparente.

Les résultats de notre étude sérologique nous ont conduite à tenter d'isoler *R. prowazeki* chez les animaux domestiques et chez l'homme.

I. — Méthodes d'étude.

Nous avons tenté l'isolement des souches à partir du caillot sanguin de certains individus, hommes et animaux, dont nous avons rapporté les résultats sérologiques dans la première partie de cette

thèse. Il s'agissait donc d'hommes et d'animaux apparemment indemnes de toute affection typique. Notons seulement que les animaux étaient souvent fatigués par de longues marches.

Notre choix a porté :

1° Sur des sangs à « titre indicatif » en micro-agglutination et au Weil-Felix ; on doit donc se trouver, dans ce groupe, au début de l'infection, au stade de rickettsiémie.

2° Sur des sangs agglutinant les rickettsies à un taux élevé et le Proteus à un taux faible. Si l'on se souvient que la positivité des micro-agglutinations est à la fois plus précoce et plus prolongée que celle de la réaction de Weil-Felix, on peut, *a priori*, envisager que l'on trouvera dans ce groupe à la fois les sujets au début de l'infection et ceux qui, après infection, demeureront encore porteurs de rickettsies.

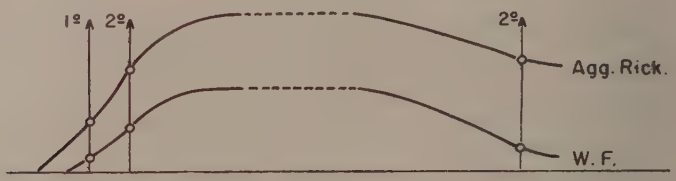


Fig. 1.

Dans cette catégorie aussi se trouveront les cas de maladie de Brill, dont le comportement sérologique est analogue.

Remarque. — Toutes nos souches ont été isolées uniquement sur cobayes. Ceux-ci étaient des animaux élevés à l'Institut Pasteur sous contrôle vétérinaire. Jamais nous n'avons noté, au cours des cinq années passées à l'Institut Pasteur d'Ethiopie, de réactions sérologiques positives vis-à-vis d'une quelconque rickettsie chez les animaux d'élevage. En outre, au cours d'innombrables inoculations nous n'avons jamais trouvé de cobayes déjà immuns.

A. — Sangs d'animaux domestiques

19 caillots congelés à — 35° C. ont été inoculés à 19 cobayes. Chaque caillot a été broyé, mis en suspension à 10 0/0 en solution physiologique, puis injecté par voie péritonéale à un cobaye mâle de 250 g. environ.

Les cobayes ont été surveillés pendant vingt et un jours. On a

pris deux fois par jour leur température rectale et on a recherché quotidiennement le symptôme capital d'une vaginalite : l'obstacle à l'ascension provoquée du testicule. Lorsqu'aucune réaction n'apparaissait durant cette période, l'expérience était considérée comme négative. En cas de fièvre du cobaye, on a effectué les passages par voie péritonéale avec des suspensions de cerveau à 10 0/0.

B. — Sangs humains

La méthode suivie a été la même qu'avec les sangs d'animaux domestiques et le choix des sangs a été basé sur les mêmes critères. En tout sept caillots ont été inoculés.

II. — Résultats.

A. — Animaux domestiques

Trois souches de rickettsies ont été isolées.

La première souche (Souche M) est d'origine caprine. La chèvre porteuse de cette souche présentait les réactions sérologiques suivantes :

Proteus OX19 1 : 320 Proteus OXK 1 : 20 Proteus OX2 1 : 20.
Agglutination avec *R. prowazeki*, 1 : 320.
Agglutination avec *R. mooseri*, 1 : 160.

La seconde souche (Souche S) est d'origine ovine. Le mouton porteur de cette souche présentait les réactions suivantes :

Proteus OX19 1 : 80 Proteus OXK négatif Proteus OX2 négatif.
Agglutination avec *R. prowazeki*, 1 : 1.280.
Agglutination avec *R. mooseri*, 1 : 320.
Agglutination avec *R. conori*, 1 : 320.

La troisième souche (Souche A_{22}) provient également d'un mouton qui présentait les réactions sérologiques suivantes :

Proteus OX19 1 : 80 Proteus OXK 1 : 20 Proteus OX2 négatif.
Agglutination avec *R. prowazeki*, 1 : 2.560.
Agglutination avec *R. mooseri*, 1 : 640.
Agglutination avec *R. conori*, 1 : 160.

Les cobayes qui ont permis l'isolement de ces trois souches ont présenté une hyperthermie simple, sans réaction scrotale.

B. — Homme

Une souche humaine de rickettsies (Souche Ca) a été isolée, à partir du sang d'une femme traitée pour maladie vénérienne à la clinique de l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle avait présenté une courte période fébrile, accompagnée de céphalée, sept jours avant la prise de sang, mais était en bonne santé apparente au moment de la prise de sang. Les résultats sérologiques étaient les suivants :

Proteus OX19 négatif Proteus OXK négatif Proteus OX2 négatif.
Agglutination avec *R. prowazeki*, 1 : 80.
Agglutination avec *R. mooseri*, 1 : 80.
Agglutination avec *R. burneti*, 1 : 80.

L'isolement a pu être réalisé deux fois sur des prélèvements effectués à quatre jours de distance.

Les premiers cobayes ont réagi, cette fois encore, à l'inoculation du caillot par de la fièvre, sans réaction scrotale.

Identification des souches.

I. — Méthodes d'étude.

1° *Méthodes biologiques.*

Les souches isolées ont été étudiées chez divers animaux de laboratoire, chez des poux (technique de Weigl) et dans la membrane vitelline de l'œuf.

2° *Méthodes immunologiques.*

a) *Tests d'immunité croisée.* — Des cobayes, infectés une première fois par une des souches « S », « M », « A_{22} » et « CA » ont été éprouvés par des souches de typhus épidémique classique et inversement, au moins trente jours après la fin de la défervescence.

Cette épreuve a été réalisée par l'injection d'une suspension de membrane vitelline très riche, c'est-à-dire avec une quantité massive de rickettsies. Chez les animaux témoins, cette suspension provoquait la fièvre dès les premiers jours de l'inoculation et entraînait quelquefois la mort.

Les réactions des cobayes furent observées pendant vingt et un jours : nous avons noté la température rectale deux fois par jour et nous avons recherché chaque jour la réaction scrotale.

Chaque épreuve comportait des contrôles sur cobayes normaux inoculés avec la même dose de matériel infectant.

b) *Tests de vaccination croisée.* — Des tests de vaccination croisée ont été aussi utilisés, car ils permettent de révéler de faibles différences immunologiques, qui passent inaperçues au cours des tests d'immunité croisée.

Les vaccins furent préparés de la même façon que les vaccins commerciaux du type Cox (suspension de membranes vitellines d'œufs purifiées à l'éther, formolées et diluées approximativement à une membrane pour 10 cm^3 d'eau physiologique).

Les cobayes furent vaccinés par groupes de cinq, en deux injections, séparées par un intervalle de sept jours. Les doses injectées à chaque fois par voie sous-cutanée ont été de 0,5 cm^3.

Les épreuves, par voie péritonéale, ont été effectuées quinze jours après la deuxième injection, soit avec 3 cm^3 d'une suspension à 10 0/0 d'un cerveau de cobaye infecté, soit, pour la souche de typhus du Kenya, avec 2 cm^3 d'une suspension à 10 0/0 d'une vaginale de cobaye. Pour chaque épreuve nous avons employé un cobaye neuf qui a servi de témoin.

Tous les animaux ont été suivis pendant vingt et un jours.

3° *Méthodes sérologiques.*

L'identification des souches « S », « M », « A_{22} » et « CA » a été effectuée par micro-agglutination suivant la méthode classique. Les antigènes employés ont été préparés sur place avec des suspensions d'intestins de poux ou de poumons de souris. Un antigène de typhus murin ainsi qu'un antigène de typhus épidémique, servant de contrôle, provenaient de l'Institut Pasteur de Paris. Pour *Rickettsia conori* on a utilisé d'abord un antigène de même provenance puis un antigène préparé localement à partir de la souche de typhus du Kenya. Ce dernier antigène était constitué par une suspension de membranes vitellines infectées, purifiée à l'éther et formolée.

Les antisérums furent obtenus en saignant des cobayes ou des lapins convalescents deux à quatre semaines après la chute thermique.

II. — Résultats.

1° *Méthodes biologiques.*

a) *Inoculation au cobaye.* — Au cours des passages en série sur cobaye, effectués par inoculation péritonéale d'une suspension de cerveau, les quatre souches ont réagi de façon identique à celle des souches classiques de typhus épidémique. Après une incubation de six à huit jours, survenait une période fébrile de huit à dix jours. Les rares cas de mortalité ont pu être attribués à l'effet toxique de grandes quantités de produit virulent. Les frottis de la vaginale ou du péritoine n'ont jamais montré de cellules de Mooser, ni de rickettsies intranucléaires.

b) *Inoculation à la souris blanche.* — Des lots de six souris ont été employés pour chaque souche. L'injection péritonéale a provoqué une maladie inapparente. Les rickettsies n'ont pu être retrouvées dans la cavité péritonéale qu'en petit nombre et lors d'autopsies systématiques au huitième/neuvième jour.

L'inoculation par voie nasale a produit une pneumonie avec hépatisation et augmentation de volume du poumon et entraîne la mort en quatre jours environ. L'examen microscopique a montré une grande quantité de rickettsies dans cet organe sans qu'il y ait eu aucune diffusion de l'infection.

Les seuls cas de mortalité étaient dus à l'effet toxique bien connu de fortes doses rickettsiennes. Ils furent observés très rarement et au plus tard le jour qui a suivi l'inoculation.

Après inoculation sous-cutanée, les souris blanches n'ont montré aucun symptôme, ce qui est classique pour les souches épidémiques de typhus (29).

c) *Inoculation au rat blanc.* — Des lots de cinq rats blancs, inoculés par voie péritonéale ou par voie sous-cutanée, n'ont jamais présenté d'hyperthermie.

d) *Inoculation au pou.* — Des poux, élevés au laboratoire et infectés par voie anale (technique de Weigl) (64), ont été nourris sur un volontaire pendant sept à huit jours. L'indice d'infection des poux inoculés avec les souches « S », « M », « A_{22} » et « CA » correspond à l'indice classique des souches de *R. prowazeki* isolées à partir de poux (approximativement de 70 à 100 0/0). La mortalité des poux est, elle aussi, comparable à la mortalité provoquée par les souches classiques de typhus épidémique (50 à 60 0/0 de mortalité au huitième jour). Les rickettsies sont localisées à l'intérieur des cellules

intestinales qu'elles distendent, ou à l'extérieur de ces cellules après leur rupture.

e) *Inoculation à la membrane vitelline de l'œuf.* — Nous avons obtenu une bonne culture en un à deux passages et la mort de l'embryon survenait du quatrième au sixième jour, selon la dose de l'inoculum. Les passages en série ont pu être effectués de façon indéfinie.

2° *Méthodes immunologiques.*

a) *Expériences d'immunisation croisée avec des rickettsies vivantes.* — Des cobayes, par lots de cinq ou six, ont été immunisés, selon le procédé indiqué plus haut, avec chacune des souches « M », « S », « A_{22} » et « CA » et éprouvés trente jours après la chute thermique avec deux des souches de référence de *R. prowazeki* (« RD », « Li », « HSG », « Li_3 ») (*).

Inversement d'autres cobayes ont été immunisés avec des souches classiques de *R. prowazeki* et éprouvés avec les quatre souches à étudier (« M », « S », « A_{22} » et « CA »).

Dès le lendemain de l'inoculation tous les cobayes témoins ont présenté de la fièvre et celle-ci a duré de cinq à dix jours. Quelques-uns ont eu une vaginalite explicable par la sévérité de l'épreuve et certains même sont morts.

Les cobayes immunisés, au contraire, n'ont montré aucun signe pathologique, ni fièvre, ni vaginalite.

Les souches de typhus épidémique de référence immunisent donc complètement contre les souches animales « M », « S », et « A_{22} » et contre la souche « CA » d'origine humaine.

De même, les trois souches animales conduisent à une immunité complète contre les souches typiques de typhus.

Les mêmes procédés d'inoculation et d'épreuve ont permis de mettre en évidence également une immunité croisée complète entre les quatre souches « M », « S », « A_{22} » et « CA » (voir tableau I).

b) *Expériences de vaccination croisée avec des rickettsies inactivées.* — Des cobayes, par lots de six, ont été vaccinés avec les suspensions formolées préparées — comme nous l'avons indiqué précédemment — à partir des souches « M », « S », « A_{22} » et « CA ».

Ils ont été éprouvés au quinzième jour après la seconde injection

(*) Les souches « Li » et « Li_3 » ont été isolées en 1950 à partir de poux récoltés dans les prisons d'Addis-Abéba.

La souche « RD » provient du sang d'un typhique de l'hôpital Ras-Desta d'Addis-Abéba et a été isolée en 1952.

La souche « HSG » provient d'un typhique de l'Hôpital Saint-Georges d'Addis-Abéba, elle a été isolée en 1950.

Tableau I

Tests d'immunisation croisée.

Tests d'immunisation							Contrôle de la souche d'épreuve			
Cobaye n°	Infection initiale	Jours de fièvre	Jours R. S. (*)	Infection d'épreuve	Jours de fièvre	Jours R. S.	Cobaye n°	Souche	Jours de fièvre	Jours R. S.
198	Typhus épid. RD.	9	0	Souche S.	0	0	69	Souche S.	6 +	0
33	Typhus épid. SG.	8	0	Souche S.	0	0	802	Souche S.	8	0
203	Typhus épid. HSG.	7 1/2	0	Souche S	0	0	802	Souche S.	8	0
107	Souche CA.	8	0	Souche S.	0	0	211	Souche S.	8 1/2	0
146	Souche M.	9	0	Souche S.	0	0	82	Souche S.	10 1/2	0
147	Souche A_{22}.	9 1/2	2	Souche S.	0	0	153	Souche S.	9	0
900	Souche S.	7 1/2	0	Typhus épid. RD.	0	0	217	Typhus épid. RD.	9 +	0
89	Souche S.	8	0	Typhus épid. Li.	0	0	123	Typhus épid. Li.	7 1/2	3
82	Souche S.	10 1/2	0	Souche M.	0	0	213	Souche M.	10	0
802	Souche S.	8	0	Souche CA	0	0	130	Souche CA.	10	0
57	Souche S.	4	0	Souche A_{22}	0	0	147	Souche A_{22}.	9 1/2	1
35	Typhus épid. SG.	9	0	Souche M.	0	0	213	Souche M.	10	0
118	Typhus épid. E.	9	0	Souche M.	0	0	213	Souche M.	10	0
82	Souche S.	10 1/2	0	Souche M.	0	0	213	Souche M.	10	0
15	Souche A_{22}.	10	0	Souche M.	0	0	130	Souche M.	9	0
307	Souche CA.	8	0	Souche M.	0	0	0	Souche M.	7 +	0

303	Souche M.	5	0	Souche A_{22}.	0	0	68	Souche A_{22}.	7	0
232	Typhus épid. E.	8	0	Souche CA.	0	0	16	Souche CA.	10 1/2	0
156	Typhus épid. SG.	5	0	Souche CA.	0	0	89	Souche CA.	5	0
604	Souche M.	10	0	Souche CA.	0	0	6	Souche CA.	10 1/2	0
802	Souche S.	8	0	Souche CA.	0	0	130	Souche CA.	10	0
12	Souche A_{22}.	10	0	Souche CA.	0	0	702	Souche CA.	9 +	0
155	Souche CA.	8	0	Souche RD.	0	0	217	Typhus épid. RD.	9	0
16	Souche CA.	10 1/2	0	Typhus épid. Li.	0	0	5	Typhus épid. Li.	9 1/2	0
307	Souche CA.	8	0	Souche M.	0	0	9	Souche M.	7 +	0
107	Souche CA.	8	0	Souche S.	0	0	211	Souche S.	8 1/2	0
74	Souche CA.	5	0	Souche A_{22}.	0	0	68	Souche A_{22}.	7 +	0
185	Typhus épid. MA.	4	0	Souche A_{22}.	0	0	68	Souche A_{22}.	7 +	0
186	Typhus épid. Li.	8 1/2	2	Souche A_{22}.	0	0	147	Souche A_{22}.	9 1/2	2
303	Souche M.	5	0	Souche A_{22}.	0	0	68	Souche A_{22}.	7 +	0
57	Souche S.	4	0	Souche A_{22}.	0	0	147	Souche A_{22}.	9 1/2	2
74	Souche CA.	5	0	Souche A_{22}.	0	0	68	Souche A_{22}.	7 +	0
173	Souche A_{22}.	7	0	Souche Li_3.	0	0	305	Souche Li_3.	9 1/2	2
406	Souche A_{22}.	7	0	Typhus épid. RD.	0	0	200	Typhus épid. RD.	8	0
50	Souche A_{22}.	5 1/2	0	Typhus épid. Li.	0	0	4	Typhus épid. Li.	8	0
15	Souche A_{22}.	10	0	Souche M.	0	0	130	Souche M.	9	0
74	Souche A_{22}.	9 1/2	2	Souche S.	0	0	199	Souche S.	7 1/2	0
300	Souche A_{22}.	10	1	Souche CA.	0	0	702	Souche CA.	9	0

(*) Réaction scrotale.

TABLEAU II

Tests de vaccination croisée.

Test					Contrôle de la souche d'épreuve			
Cobaye n°	Souche vaccinante	Infection d'épreuve	Jours de fièvre	Jours R. S.	Cobaye n°	Souche	Jours de fièvre	Jours R. S.
239	Souche M.	Typhus épid. RD.	0	0	121	Typhus épid. RD.	8	0
305	Souche M.	Typhus épid. Akaki.	0	0	68	Typhus épid. Akaki.	8	0
802	Souche M.	Souche M.	0	0	80	Souche M.	9	0
77	Souche M.	Souche S.	0	0	28	Souche S.	8	0
1	Souche M.	Souche CA.	0	0	44	Souche CA.	9	0
36	Souche M.	Typhus tiques Kenya.	1	4	97	Typhus tiques Kenya.	2 1/2 +	4
3	Souche S.	Typhus épid. Li_3.	0	0	118	Typhus épid. Li_3.	8	0
606	Souche S.	Typhus épid. Akaki.	0	0	68	Typhus épid. Akaki.	8	0
72	Souche S.	Souche M.	0	0	213	Souche M.	9	0
600	Souche S.	Souche S.	0	0	199	Souche S.	10	0
31	Souche S.	Souche Z_{104}.	0	0	91	Souche Z_{104}.	10	0
705	Souche S.	Typhus tiques Kenya.	1 1/2	6	170	Typhus tiques Kenya.	8	8
70	Souche A_{22}.	Typhus épid. Li.	0	0	102	Typhus épid. Li.	7	0
62	Souche A_{22}.	Typhus épid. RD.	0	0	304	Typhus épid. RD.	9	0
883	Souche A_{22}.	Souche M.	0	0	103	Souche M.	7	0
92	Souche A_{22}.	Souche S.	0	0	1	Souche S.	8	0
166	Souche A_{22}.	Souche CA.	0	0	213	Souche CA.	10	0
78	Souche A_{22}.	Souche Z_1.	0	0	101	Souche Z_1.	8	0
304	Souche CA.	Typhus épid. HSG.	0	0	164	Typhus épid. HSG.	9	0
128	Souche CA.	Souche M.	0	0	11	Souche M.	9	0
402	Souche CA.	Souche S.	0	0	4	Souche S.	8	0
800	Souche CA.	Souche A_{22}.	0	0	204	Souche A_{22}.	9	0
10	Souche CA.	Souche CA.	0	0	44	Souche CA.	9	0
23	Souche CA.	Souche DD.	0	0	93	Souche DD.	8	0
883	Typhus épid. HGS.	Souche M.	0	0	213	Souche M.	9	0
68	Typhus épid. HGS.	Souche S.	0	0	28	Souche S.	8	0
189	Typhus épid. HGS.	Souche A_{22}.	0	0	204	Souche A_{22}.	9	0
302	Typhus épid. HGS.	Souche CA.	0	0	22	Souche CA.	9	0

vaccinale par des souches typiques de typhus épidémique (« RD », « Akaki » (*) « Li_3 », « Li » et « HSG ») et, pour certains d'entre eux, par la souche de typhus à tiques du Kenya : aucun n'a présenté d'hyperthermie ou de réaction scrotale avec les souches épidémiques. Avec la souche du Kenya, au contraire, les cobayes vaccinés ont réagi par une vaginalite et une courbe thermique, moins prolongée cependant, que celle des témoins.

Quatre autres cobayes, vaccinés avec la souche de référence « HSG » de typhus épidémique ont, à leur tour, été soumis — sans aucune réaction — à l'épreuve virulente des souches « M », « S », « A_{22} » et « CA ».

Les cobayes neufs qui ont servi de témoins aux deux types d'épreuves ont réagi, avec les quatre souches utilisées, par une fièvre de huit à dix jours, sans réaction de la vaginale. Les cobayes-témoins de la souche de typhus du Kenya ont présenté, en plus, une vaginalite typique.

La vaccination par des rickettsies inactivées permet donc d'observer une protection croisée complète entre les souches « S », « M », « A_{22} » et « CA » et les souches typiques de typhus épidémique. Il n'existe, en revanche, qu'une protection partielle entre les quatre souches précédentes et la souche du Kenya qui appartient au groupe boutonneux-pourpré.

Nous mentionnerons enfin, que les procédés analogues de vaccination puis d'épreuve, nous ont permis de constater l'unité immunologique des quatre souches « M », « S », « A_{22} » et « CA » (voir tableau II).

3° *Méthodes sérologiques* (voir méthodes d'étude).

a) *Chez les cobayes et les lapins.* — Les quatre souches « M », « S », « A_{22} » et « CA » se comportent comme des souches de typhus épidémique lors des réactions quantitatives de micro-agglutination des rickettsies si on les utilise vivantes pour l'immunisation active des lapins ou des cobayes.

A la guérison, en effet, les sérums des animaux inoculés agglutinent à un titre égal les quatre souches et les souches classiques de typhus (« RD » et « Li »). Le titre agglutinant des sérums est, en revanche, toujours bien moindre avec les souches rickettsiennes boutonneuse et murine (**).

Si l'on utilise, maintenant, les quatre souches rickettsiennes sous forme de suspension pour l'agglutination de rickettsies et si l'on

(*) La souche « Akaki » a été isolée en 1951 à partir du sang d'un malade à l'hôpital des prisons d'Addis-Abéba.

(**) L'écart est, en général, de l'ordre de deux dilutions.

Tableau III

Résultats des tests de micro-agglutination de rickettsies

Dénomination de l'antisérum	Espèce d'animal	N° de l'animal	Antigènes							
			Typhus épid. RD	Typhus épid. Li	M	S	CA poux	CA poumons	Bout.	Murin
Souche S.	Lapin	211	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	—	—	1 : 640	1 : 1.280
Souche S.	Lapin	96	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—	1 : 2.560	1 : 1.280
Souche S.	Lapin	45	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—	1 : 1.280	1 : 1.280
Souche S.	Cobaye	82	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	—	—	1 : 320	1 : 640
Souche S.	Lapin	28	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 5.120	1 : 1.280
Souche S.	Lapin	212	1 : 5.120+++	1 : 10.240++	1 : 10.240++	1 : 5.120+++	1 : 10.240++	1 : 10.240++	1 : 2.560	1 : 2.560
Souche S.	Lapin	97	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	—	1 : 1.280	1 : 320
Souche M.	Lapin	303	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	—	—	1 : 320	1 : 1.280
Souche M.	Lapin	97	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 640	—	—	—	1 : 320
Souche M.	Lapin	17	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	—	—	1 : 1.280	1 : 640
Souche M.	Lapin	7	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	—	—	1 : 1.280	1 : 1.280
Souche M.	Cobaye	54	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 640	1 : 320
Souche M.	Cobaye	80	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	—	—	1 : 640	1 : 320
Souche M.	Cobaye	199	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 640	1 : 640
Souche M.	Cobaye	404	1 : 5.120+	1 : 2.560++	1 : 2.560++	1 : 5.120+	1 : 2.560++	1 : 2.560++	1 : 1.280	1 : 1.280

Souche A_{22}.	Cobaye	173	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	1 : 1.280	1 : 1.280
Souche A_{22}.	Cobaye	406	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	1 : 2.560	1 : 640
Souche A_{22}.	Cobaye	147	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	—	1 : 2.560	1 : 1.280
Souche A_{22}.	Cobaye	74	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	—	1 : 640	1 : 320
Souche CA.	Lapin	21	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5. 120	1 : 2.560	1 : 640
Souche CA.	Cobaye	307	1 : 5.120 + +	1 : 10.240 + +	1 : 10.240 + +	1 : 10.240 +	—	—	1 : 1.280	1 : 640
Souche CA.	Cobaye	107	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	—	—	1 : 640	1 : 640
Souche CA.	Cobaye	16	1 : 5.120 +	1 : 2.560 + +	1 : 2.560 + +	1 : 2.560 + +	—	—	1 : 320	1 : 320
Souche CA.	Cobaye	305	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 1.280	1 : 320
Souche CA.	Lapin	13	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 1.280	1 : 640
Souche CA.	Cobaye	606	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 640	1 : 320
Typhus épid. RD.	Lapin	601	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 2.560	1 : 1 280
Typhus épid. SG.	Lapin	48	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—	—	1 : 2.560
Typhus épid. SG.	Lapin	237	1 : 20.480	—	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	—	1 : 2.560
Typhus épid. SG.	Cobaye	44	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 2.560	1 : 1.280
Typhus épid. Ma.	Cobaye	186	1 : 1.280	—	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 160	1 : 160
Typhus épid. Li.	Cobaye	621	1 : 2.560	—	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 640	1 : 320
Typhus épid. Li.	Lapin	4	1 : 1.280 + + +	1 : 2.560 + +	1 : 2.560 + + +	1 : 2.560 + +	1 : 2.560 + +	1 : 2.560 + +	1 : 640	1 : 640
Typhus épid. E.	Cobaye	113	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 80	1 : 80
Typhus épid. Akaki.	Lapin	440	1 : 10.240 +	—	1 : 5.120 + +	1 : 5.120 +	1 : 10.240 + +	—	1 : 2.560	1 : 2.560

Légende : + + + = agglutination complète.
+ + = agglutination partielle.
+ — traces d'agglutination.

Tableau IV

Résultats des tests de micro-agglutination exécutés sur les sérums de convalescents humains de typhus épidémique.

N° du sérum	Antigènes							
	Typhus épid. RD	Typhus épid. Li	M	S	CA poux	CA poumons	Bout.	Murin
859	1 : 40.960	1 : 40.960	1 : 40.960	1 : 40.960	1 : 40.960	1 : 40 960	1 : 20.480	1 : 10.240
861	1 : 40.960	1 : 40.960	1 : 40.960	1 : 40.960	1 : 40.960	1 : 40.960	1 : 5.120	1 : 10.240
102	1 : 81.920	1 : 81.920	1 : 81.920	1 : 81.920	1 : 81 920	1 : 81 920	1 : 10.240	1 : 10.240
1663	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10 240	1 : 10 240	1 : 10.240	1 : 2 560	1 : 5.120
2016	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 640	1 : 160
3396	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5 120	1 5.120	1 : 5.120	1 : 5 120	1 : 1.280	1 : 1.280
2188	1 : 5 120++	1 : 5.120++	1 : 10.240+	1 : 10.240+	1 : 5.120++	1 : 10.240+	1 : 2.560	1 : 1.280
29	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 2.560	1 : 2.560	1 : 1.280	1 : 640
2147	1 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 1.280	1 : 640

Résultats des tests de micro-agglutination de Plotz et Edlis sur les sérums d'animaux convalescents du typhus à tiques du Kenya.

Dénomination de l'antisérum	Espèce d'animal	N° de l'animal	Antigènes							
			Typhus épid. RD	Typhus épid. Li	M	S	CA poux	CA poumons	Bout.	Murin
Typhus tiques Kenya	Cobaye	147	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	—	1 : 1.280	1 : 2.560	1 : 160
Typhus tiques Kenya	Cobaye	509	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 5.120	1 : 320
Typhus tiques Kenya	Cobaye	102	1 : 5.120+	1 : 5.120+	1 : 5.120+	1 : 2.560++	—	—	1 : 5.120++	1 : 320

Légende : +++ = agglutination complète.
++ = agglutination partielle.
+ = traces d'agglutination.

étudie avec ces suspensions les sérums des cobayes ou des lapins inoculés de typhus épidémique, on constate un titre agglutinant identique pour toutes les souches. Ce titre est absolument comparable à celui obtenu avec les souches classiques de *R. prowazeki*, mais il est toujours nettement supérieur à celui des suspensions boutonneuse et murine (*) (voir tableau III).

Les sérums des animaux inoculés avec la souche de typhus à tiques du Kenya s'opposent de façon totale aux deux types précédents de réactions : ils agglutinent, en effet, *R. conori* à un taux plus élevé que les souches épidémiques et que les quatre souches « M », « S », « A_{22} » et « CA » (**) (voir tableau IV).

Expérimentalement et du point de vue sérologique, les souches « M », « S », « A_{22} » et « CA » se comportent, par conséquent, comme des souches typiques de typhus exanthématique et pas du tout comme des souches du groupe boutonneux-pourpré.

b) *Chez l'homme.* — En raison de l'importance du typhus exanthématique en médecine humaine en Ethiopie, la sérologie de cette affection est, tout particulièrement orientée vers le diagnostic et l'étude des cas humains de typhus. Il nous a donc paru indispensable d'étudier avec les quatre antigènes « M », « S », « A_{22} » et « CA » les sérums de typhiques véritables, confirmés cliniquement et sérologiquement.

Nous avons obtenu, une fois encore, des résultats concordants : les sérums de dix convalescents de typhus épidémique agglutinent, en effet, les quatre souches en cause au même taux que les souches de référence « Li » et « RD » de typhus épidémique. Le titre agglutinant des sérums est, au contraire, nettement moins élevé avec les souches de *R. mooseri* et *R. conori* (voir tableau V).

III. — Résumé et commentaires.

Nous venons de rapporter l'isolement, en Ethiopie, de quatre souches rickettsiennes dont le pouvoir pathogène expérimental et les caractères immunologiques sont absolument superposables à ceux des souches classiques de *R. prowazeki*.

La souche humaine « CA » apporte une nouvelle preuve de la conservation du virus historique chez l'homme dans les périodes interépidémiques du typhus. Elle extériorise, en même temps, le passage des rickettsies dans le sang des sujets porteurs (***).

(*) L'écart est, en général, de l'ordre de deux dilutions.

(**) La souche murine donne ici les titres les moins élevés.

(***) Cette rickettsiémie est, à son tour, la condition indispensable à la contamination des vecteurs inter-humains habituels du virus, les poux.

L'isolement des trois souches animales « S », « A_{22} » et « M » nous montre aussi, qu'en Ethiopie, la conservation du virus historique n'est pas limitée à la seule espèce humaine. Elle s'effectue aussi chez des commensaux étroits de l'homme, la chèvre ou le mouton (*). L'hypothèse de cette conservation animale que nous avions formulée d'abord sur des bases purement sérologiques, se trouve ainsi expérimentalement confirmée.

Il est possible que le passage sanguin du virus chez les animaux domestiques soit déterminé par des facteurs climatiques et par la fatigue due aux longues marches poursuivies parfois sur des centaines de kilomètres. En effet, nos trois souches animales ont été isolées à Addis-Abéba, pays au climat rude, chez des animaux originaires de contrées éloignées et chaudes d'Ethiopie.

Troisième partie

Les tiques, agents vecteurs de *Rickettsia prowazeki*.

Nous avions isolé des souches de *R. prowazeki* de moutons et de chèvres. Or, le pou, qui est le vecteur classique de la rickettsie, ne se nourrit pas sur ces animaux. Il fallait donc chercher un autre vecteur. La tique, très fréquente chez les animaux d'Ethiopie, pouvait être incriminée.

I. — Méthodes d'étude.

Différentes espèces de tiques furent recueillies sur des animaux domestiques de diverses régions du pays. Elles furent groupées par espèce, localité et animal-hôte. Seules les tiques vivantes ont servi à l'inoculation.

Après désinfection pendant quelques secondes dans de l'alcool iodé à 50 0/0 et deux bains successifs dans une solution physiologique, les tiques, auxquelles on a coupé le capitulum et, dans la mesure du possible, enlevé les œufs, sont écrasées dans de petits mortiers de porcelaine.

Les tiques, par lots de quinze à vingt mâles ou de deux à trois femelles, ont été inoculées par voie péritonéale à des cobayes mâles de six semaines, d'environ 250 g.

(*) Nos tentatives d'isolement de souches à partir des bovins sont restées jusqu'ici sans résultat, sans doute en raison de leur nombre trop restreint.

Ceux-ci ont été mis en observation pendant vingt et un jours avec prise de température deux fois par jour et examen quotidien du scrotum. Nous avons considéré la tentative d'isolement comme négative si, pendant cette période, nous n'avons observé aucun symptôme morbide. Chaque fois qu'un cobaye a présenté de la fièvre, le passage à un autre cobaye a été effectué aussitôt après le maximum thermique, par injection péritonéale de 3 cm³ d'une suspension de cerveau à 10 0/0.

Nous avons examiné sept espèces de tiques (*) distinctes, groupées de la façon suivante :

9 lots d'*Argas persicus* récoltés sur poules.

22 lots de *Rhipicephalus pulchellus*, dont 8 récoltés sur bovins, 4 sur chèvres, 4 sur chameaux et 6 sur chiens.

8 lots de *Rhipicephalus simus*, dont 2 récoltés sur bovins, 1 sur chèvres, 1 sur chameaux et 4 sur moutons.

9 lots de *Rhipicephalus evertsi-evertsi*, dont 4 récoltés sur bovins, 2 sur chèvres et 3 sur moutons.

18 lots de *Hyalomma rufipes*, dont 5 récoltés sur bovins, 9 sur chameaux, 1 sur moutons, et 3 lots sur un animal inconnu de nous.

20 lots d'*Amblyomma variegatum*, dont 13 récoltés sur bovins, 6 sur chameaux et 1 sur moutons.

6 lots d'*Amblyomma lepidum*, dont 2 récoltés sur bovins, 1 sur chèvres, 2 sur chameaux et 1 sur moutons.

Toutes les tiques provenaient des hauts plateaux des environs d'Addis-Abéba (altitude moyenne 2.500 m.), de la province de Dire-Daoua (altitude moyenne 1.200 m.) et du désert de Dankali (altitude 300 à 800 m.).

II. — Résultats.

Au cours de ces essais, nous avons isolé six souches rickettsiennes :

a) *Deux à partir d'* « *Amblyomma variegatum* ». — Les *Souches* « Z_1 » et « *ZA* », provenant de tiques prélevées sur les bovins d'Awash et d'Akaki.

b) *Quatre à partir de* « *Hyalomma rufipes* ». — La *Souche* « *Ghimbishu* », provenant de tiques de bovins de Ghimbishu.

La *Souche* « *Assab* », originaire de tiques récoltées sur des chameaux dans le désert de Dankali.

(*) Nous remercions G. Theiler, du service vétérinaire, Onderpoort, Afrique du Sud, et G. M. Kohls, du Laboratoire des Montagnes Rocheuses (Montana), aux Etats-Unis, d'avoir bien voulu identifier nos tiques.

La *Souche* « *DD* », isolée de tiques récoltées sur des chameaux de Dire-Daoua.

La *Souche* « Z_{104} », dont les tiques, provenant de Metahara, avaient été prélevées sur un animal que nous n'avons pu préciser.

Bien que plusieurs tentatives d'isolement de souches aient été effectuées avec des broyats de tiques d'Addis-Abéba et des environs, aucune n'a donné de résultat positif. Toutes les souches isolées provenaient, en effet, de tiques récoltées dans des régions plus chaudes que celle d'Addis-Abéba.

Identification des souches.

I. — Méthodes d'étude.

1° *Méthodes biologiques.*

Les souches ont été inoculées à divers animaux de laboratoire, à des poux (technique de Weigl) et dans la cavité vitelline de l'œuf de poule.

2° *Méthodes immunologiques.*

Les méthodes employées sont les mêmes que celles décrites dans la deuxième partie, à la fois pour :

a) *Les tests d'immunisation croisée* avec rickettsies vivantes et pour :

b) *Les tests de vaccination croisée* avec rickettsies inactivées.

La seule différence a résidé dans le fait que pour la vaccination, nous avons utilisé seulement des groupes de quatre cobayes au lieu de six. Trois souches ont servi à ces études immunologiques, les souches « Z_1 », « DD » et « Ghimbishu ».

3° *Méthodes sérologiques.*

Les méthodes ont été les mêmes que celles employées dans la deuxième partie.

II. — Résultats.

1° *Méthodes biologiques.*

a) *Inoculation péritonéale au cobaye mâle.* — Toutes les souches provoquent une maladie transitoire si la quantité de rickettsies inoculées n'est pas excessive. La réaction vaginale est exceptionnelle

et les frottis de la vaginale elle-même sont pauvres en rickettsies. Il n'y a jamais eu de cellules de Mooser, ni de rickettsies intranucléaires.

b) *Inoculation à la souris blanche.* — Les souris ont été inoculées par lots de six pour chaque souche et chaque voie d'injection. Elles se sont montrées résistantes aux inoculations péritonéales et sous-cutanées, l'inoculation nasale provoquant une pneumonie bien localisée.

c) *Inoculation au rat blanc.* — Des rats blancs ont été inoculés par lots de cinq, par voie péritonéale et sous-cutanée. Ils n'ont présenté aucune élévation thermique.

d) *Inoculation au pou.* — Après inoculation anale, les rickettsies provenant des tiques se développent aussi intensément qu'avec les souches de typhus épidémique classique isolées des poux et dès le cinquième jour, les cellules intestinales sont bourrées de germes.

Il est important de noter le pouvoir pathogène élevé de ces rickettsies, qui provoquent la mort des poux infectés.

e) *Inoculation à la membrane vitelline de l'œuf.* — Après une phase d'adaptation (un à deux passages), la multiplication est analogue à celle des souches de typhus épidémique classique.

2° *Méthodes immunologiques.*

a) *Expériences d'immunisation croisée avec rickettsies vivantes.* — Des cobayes, par lots de trois à dix, ont été inoculés avec chacune des souches des tiques (« Z_1 », « ZA », « Z_{104} », « DD » et « Assab ») et éprouvés trente jours après la chute thermique avec des souches de typhus épidémique de référence (« E », « HSG », « 77 », « Li », « RD », « Li_3 », « SG ») (*). Inversement, d'autres cobayes, immunisés avec des souches de typhus épidémique, ont été éprouvés avec les cinq souches provenant des tiques (voir méthodes d'étude).

Dans les deux cas, les cobayes immunisés n'ont présenté aucune réaction thermique. Les cobayes-témoins, au contraire, ont réagi à l'épreuve par une hyperthermie précoce (puisqu'elle a débuté le lendemain de l'inoculation) qui s'est prolongée de cinq à douze jours. Chez plusieurs cobayes, nous avons noté les symptômes d'une vaginalite, explicable par la sévérité de l'épreuve, quelques animaux même, sont morts.

Les souches isolées des tiques assurent donc une immunité complète

(*) Les souches « E » et « 77 » ont été isolées de poux en 1953.

La souche « SG » provient du sang d'un typhique de l'Hôpital Saint-Georges d'Addis-Abéba, et a été isolée en 1944.

contre les souches de référence de *R. prowazeki*, tandis que les souches classiques de typhus épidémique immunisent parfaitement contre les souches provenant des tiques.

Les mêmes procédés d'inoculation et d'épreuve nous ont permis également de retrouver une immunité croisée complète entre les cinq souches isolées des tiques. Cette immunité croisée totale s'étend, en outre, aux trois souches animales « M », « S », « A_{22} » et à la souche humaine « CA », étudiées dans la deuxième partie de ce travail.

Remarque. — Pour la souche « Ghimbishu », les tests usuels d'immunité n'ont permis de conclure à une immunité croisée complète qu'après le quinzième passage en série sur cobaye. Le matériel virulent provenant des premiers passages sur cobaye ne permettait, en effet, d'observer qu'une protection partielle contre les souches de référence « RD » et « HSG » de typhus et contre les autres souches isolées des tiques. De leur côté, les cobayes immunisés avec les souches typiques de typhus ou avec les souches isolées des tiques ne résistaient que partiellement à l'épreuve par la souche « Ghimbishu » lorsque le matériel d'épreuve provenait des premiers passages sur cobaye. Ils présentaient alors une réaction fébrile transitoire, toujours moins prolongée, cependant, que celle des témoins (voir tableau I).

b) *Expériences croisées de vaccination avec rickettsies inactivées.* — Ces expériences n'ont été effectuées qu'avec les souches « tiques » « Z_1 », « DD » et « Ghimbishu » (voir méthodes d'étude).

Nous avons utilisé, par souche, des lots de quatre cobayes et nous avons éprouvé les animaux au quinzième jour après la seconde injection vaccinale avec les souches de référence (« HSG », « RD », « SG ») de typhus épidémique.

La protection des animaux vaccinés a été complète.

Inversement, cinq cobayes ont été vaccinés avec la souche « HSG » et inoculés sans succès avec les cinq souches isolées des tiques.

Les cobayes-témoins des souches isolées des tiques et des souches de typhus classique ont tous réagi par une fièvre de sept à neuf jours. L'un d'entre eux a présenté une vaginalite.

Les souches originaires des tiques sont donc tout à fait comparables aux souches classiques de typhus épidémique.

Des procédés analogues de vaccination, puis d'épreuve, nous ont conduite également à constater l'unité immunologique des souches isolées de tiques et des souches « M », « S », « A_{22} » et « CA » étudiées dans la deuxième partie de ce travail (voir tableau II).

Remarque. — La souche « Ghimbishu », utilisée ici, après le quinzième passage sur cobaye, s'est comportée exactement comme les autres souches.

TABLEAU I. — *Tests d'immunisation croisée.*

Tests d'immunisation							Contrôle de la souche d'épreuve			
Cobaye n°	Infection initiale	Jours de fièvre	Jours R. S (*)	Infection d'épreuve	Jours de fièvre	Jours R. S.	Cobaye n°	Souche	Jours de fièvre	Jours R. S.
71	Typhus épid. E.	9 1/2	0	Souche Z_1.	0	0	4	Souche Z_1.	12	0
68	Typhus épid. HSG.	9	0	Souche Z_1.	0	0	4	Souche Z_1.	12	0
88	Typhus épid. 77.	7 1/2	0	Souche Z_1.	0	0	4	Souche Z_1.	12	0
140	Typhus épid. Li.	7	0	Souche Z_1.	0	0	4	Souche Z_1.	12	0
97	Souche Z_{104}.	8 1/2	0	Souche Z_1.	0	0	4	Souche Z_1.	12	0
7	Souche Z_1.	8 1/2	0	Typhus épid. Li_3.	0	0	305	Souche Li_3.	9 1/2	2
8	Souche Z_1.	10	0	Typhus épid. RD.	0	0	200	Souche RD.	8	0
809	Souche Z_1.	8 1/2	0	Souche M.	0	0	404	Souche M.	11	0
144	Souche Z_1.	8 1/2	0	Souche S.	0	0	69	Souche S.	5 +	2
127	Souche Z_1.	8	0	Souche CA.	0	0	16	Souche CA.	10 1/2	0
18	Souche Z_1.	8 1/2	0	Souche Z_{104}.	0	0	52	Souche Z_{104}.	5 +	0
200	Souche Z_1.	10	0	Souche DD.	0	0	202	Souche DD.	8 +	0
212	Souche Z_1.	7	0	Souche Assab.	0	0	33	Souche Assab.	11	0
170	Souche Z_1.	7 1/2	0	Souche Ghimbishu.	0	0	136	Souche Ghimbishu.	7	0
72	Souche Z_1.	9 1/2	0	Souche Ghimbishu (avant le 15e passage)	10	0	15	Souche Ghimbishu.	6 +	0
123	Typhus épid. Li.	7 1/2	3	Souche ZA.	0	0	4	Souche ZA.	6 1/2	0
128	Typhus épid. RD.	9 1/2	0	Souche ZA.	0	0	45	Souche ZA.	7	0
603	Souche S.	7	0	Souche ZA.	0	0	45	Souche ZA.	7	0
54	Souche M.	5	0	Souche ZA.	0	0	4	Souche ZA.	6 1/2	0
207	Souche CA.	9	0	Souche ZA.	0	0	808	Souche ZA.	8	0
4	Souche ZA.	6 1/2	0	Typhus épid. RD.	0	0	304	Typhus épid. RD.	9	0
80	Souche ZA.	7	0	Typhus épid. Li.	0	0	186	Typhus épid. Li.	8 1/2	2
150	Souche ZA.	9	0	Souche CA.	0	0	16	Souche CA.	10 1/2	0
45	Souche ZA.	7	0	Souche Z_{104}.	0	0	39	Souche Z_{104}.	9 1/2	0
214	Souche ZA.	9	0	Souche Assab.	0	0	123	Souche Assab.	8	0
204	Souche ZA.	8 1/2	0	Souche Ghimbishu.	0	0	41	Souche Ghimbishu.	9	0
144	Typhus épid. RD.	8 1/2	0	Souche Z_{104}.	0	0	52	Souche Z_{104}.	5 +	0
76	Typhus épid. HSG.	10	0	Souche Z_{104}.	0	0	52	Souche Z_{104}.	5 +	0
209	Typhus épid. HSG.	8	0	Souche Z_{104}.	0	0	21	Souche Z_{104}.	8 1/2	0
51	Typhus épid. Li_3.	8 1/2	0	Souche Z_{104}.	0	0	39	Souche Z_{104}.	9 1/2	0
45	Souche ZA.	7	0	Souche Z_{104}.	0	0	39	Souche Z_{104}.	9 1/2	0
18	Souche Z_1.	8 1/2	0	Souche Z_{104}.	0	0	52	Souche Z_{104}.	5 +	0

212	Souche Z_1.	7	0	Souche Assab.	0	0	33	Souche Assab.	8	0
214	Souche ZA.	9	0	Souche Assab.	0	0	123	Souche Assab.	9	0
308	Souche Ghimbishu.	7 1/2	0	Souche Assab.	0	0	95	Souche Assab.	8	0
705	Souche Assab.	8 1/2	0	Typhus épid. RD.	0	0	200	Typhus épid. RD.	8	0
210	Souche Assab.	9 1/2	0	Souche M.	0	0	303	Souche M.	9	0
218	Souche Assab.	10	0	Souche S.	0	0	69	Souche S.	5 +	0
62	Typhus épid. Li.	8	0	Souche DD.	0	0	3	Souche DD.	8	0
234	Typhus épid. SG.	7 1/2	0	Souche DD.	0	0	173	Souche DD.	6 +	0
200	Souche Z_1.	10	0	Souche DD.	0	0	202	Souche DD.	8 +	0
130	Souche Ghimbishu (avant le 15e passage)	10	0	Souche DD.	4	0	13	Souche DD.	9	0
555	Souche DD.	5	0	Souche DD.	0	0	173	Souche DD.	6 +	0
164	Souche DD.	9	0	Typhus épid. RD.	0	0	200	Souche RD.	8	0
186	Souche DD.	8	0	Souche M.	0	0	5	Souche M.	8	0
808	Souche DD.	8 1/2	0	Souche S.	0	0	82	Souche S.	10 1/2	0
802	Souche DD.	9	0	Souche Assab.	0	0	32	Souche Assab.	8 1/2	0

Tests exécutés avant le 15e passage à cobaye.

160	Typhus épid. RD.	10	0	Souche Ghimbishu.	6	0	15	Souche Ghimbishu.	6 +	0
8	Typhus épid. HSG.	9	0	Souche Ghimbishu.	4	0	15	Souche Ghimbishu.	6 +	0
72	Souche Z_1.	9 1/2	0	Souche Ghimbishu.	10	0	18	Souche Ghimbishu.	12	0
130	Souche Ghimbishu.	10	0	Souche DD.	4	0	13	Souche DD.	9	0

Tests exécutés après le 15e passage à cobaye.

707	Typhus épid. RD.	9	0	Souche Ghimbishu.	0	0	404	Souche Ghimbishu.	9	0
200	Typhus épid. RD.	8	0	Souche Ghimbishu.	0	0	509	Souche Ghimbishu.	7 1/2	0
304	Souche M.	7 1/2	0	Souche Ghimbishu.	0	0	157	Souche Ghimbishu.	1 +	0
901	Souche CA.	8	0	Souche Ghimbishu.	0	0	404	Souche Ghimbishu.	9	0
170	Souche Z_1.	7 1/2	0	Souche Ghimbishu.	0	0	136	Souche Ghimbishu.	7	0
204	Souche ZA.	8 1/2	0	Souche Ghimbishu.	0	0	41	Souche Ghimbishu.	9	0
40	Souche Ghimbishu.	8	0	Typhus épid. HSG.	0	0	88	Typhus épid. HSG.	10	0
202	Souche Ghimbishu.	8	0	Souche S.	0	0	402	Souche S.	7 1/2 +	0
666	Souche Ghimbishu.	7	0	Souche A22.	0	0	68	Souche A22.	7 +	0
308	Souche Ghimbishu.	7 1/2	0	Souche Assab.	0	0	95	Souche Assab.	9	0
509	Souche Ghimbishu.	7 1/2	0	Souche Z_1.	0	0	14	Souche Z_1.	10	0

(*) Réaction scrotale

Tableau II

Tests de vaccination croisée.

Test					Contrôle de la souche d'épreuve			
Cobaye n°	Souche vaccinante	Infection d'épreuve	Jours de fièvre	Jours R. S.	Cobaye n°	Souche	Jours de fièvre	Jours R. S.
21	Souche Z_1.	Typhus épid. HSG.	0	0	15	Typhus épid. HSG.	9	0
30	Souche Z_1.	Typhus épid. RD.	0	0	31	Typhus épid. RD.	8	0
202	Souche Z_1.	Souche S.	0	0	205	Souche S.	9	0
16	Souche Z_1.	Souche Z_{104}.	0	0	12	Souche Z_{104}.	9	0
800	Souche DD.	Typhus épid. SG.	0	0	54	Typhus épid. SG.	8	0
702	Souche DD.	Souche M.	0	0	11	Souche M.	9	0
73	Souche DD.	Souche S.	0	0	28	Souche S.	8	0
147	Souche DD.	Souche DD.	0	0	13	Souche DD.	8	0
104	Souche Ghimbishu.	Souche M.	0	0	213	Souche M.	9	0
442	Souche Ghimbishu.	Souche S.	0	0	28	Souche S.	8	0
170	Souche Ghimbishu.	Souche CA.	0	0	22	Souche CA.	9	0
101	Souche Ghimbishu.	Souche DD.	0	0	93	Souche DD.	8	0
808	Typhus épid. HSG.	Souche DD.	0	0	93	Souche DD.	8	0
225	Typhus épid. HSG.	Souche Z_{104}.	0	0	97	Souche Z_{104}.	9	2
41	Typhus épid. HSG.	Souche ZA.	0	0	211	Souche ZA.	8	0
236	Typhus épid. HSG.	Souche Ghimbishu.	0	0	101	Souche Ghimbishu.	7	0
9	Typhus épid. HSG.	Souche Assab.	0	0	36	Souche Assab.	9	0

3° *Expériences croisées d'agglutination de rickettsies.*

a) *Chez les cobayes et les lapins.* — Les six souches des tiques se comportent comme des souches classiques de typhus épidémique lorsqu'on les utilise, vivantes, pour l'immunisation des animaux. Les sérums ainsi obtenus agglutinent, en effet, au même taux les souches isolées des tiques et les souches de référence (« RD » et « Li » de typhus épidémique (voir tableau III).

Le titre obtenu avec les souches animales « M » et « S » est absolument comparable aussi aux précédents. En revanche, *R. conori* et *R. mooseri* sont toujours agglutinées à un taux moindre (on observe un écart moyen de deux à trois dilutions).

Si l'on utilise les sérums des lapins ou des cobayes inoculés avec les souches animales « M », « S », « A_{22} » et « CA » ou avec des souches typiques de typhus, on obtient des résultats rigoureusement homogènes.

Au contraire, avec la souche de typhus du Kenya, qui appartient au groupe boutonneux-pourpré, c'est la souche de *R. conori* qui a donné les taux agglutinants les plus élevés (voir tableau IV).

b) *Chez l'homme.* — Il s'agit des sérums d'hommes, convalescents de typhus, qui sont les mêmes que ceux déjà utilisés dans la deuxième partie de ce travail.

Ces sérums agglutinent au même taux les antigènes « Ghimbishu », « DD », « Assab » et « Z_1 » provenant des tiques, les antigènes de *R. prowazeki* de référence et les antigènes des souches originaires des animaux domestiques.

Au contraire, les souches boutonneuse et murine sont agglutinées à un taux constamment inférieur (voir tableau V).

Remarque. — Le comportement de la souche « Ghimbishu » en micro-agglutination a été parfaitement analogue à celui des autres souches.

III. — Commentaires.

On aurait certes pu s'attendre à isoler *R. conori* plutôt que *R. prowazeki* à partir des tiques. Il nous paraît, cependant, indiscutable que les souches « Z_1 », « ZA », « Assab », « DD », « Z_{104} » et « Ghimbishu » présentent les caractères les plus classiques de *R. prowazeki*. Nous ne reviendrons ici que sur un aspect typique des souches isolées des tiques : la facilité des passages en série à partir du cerveau de cobaye est beaucoup plus aléatoire. Il faut également noter que nos souches proviennent de tiques longirostres, alors que les rares souches

TABLEAU III. — *Résultats des tests de micro-agglut*
des différentes sou

Dénomination de l'antisérum	Espèce d'animal	N° de l'animal	Typhus épid. RD	Typhus épid. Li	Ghimbishu	Assab	DI
Souche Z_1.	Lapin	229	1 : 40.560	1 : 40.560	1 : 40.560	—	1 : 40.560
Souche Z_1.	Lapin	201	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	1 : 10.240
Souche Z_1.	Cobaye	128	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	—	—
Souche Z_{104}.	Cobaye	43	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	—	—
Souche Z_{104}.	Lapin	19	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—
Souche Z_{104}.	Cobaye	307	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 640	—
Souche Ghimbishu.	Cobaye	3	1 : 640++	1 : 640+++	1 : 640+++	—	—
Souche Ghimbishu.	Cobaye	25	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	—	—
Souche Ghimbishu.	Lapin	124	1 : 5.120++	—	1 : 5.120++	—	1 : 10.240
Souche ZA.	Lapin	92	1 : 10.240	—	1 : 10.240	—	1 : 10.240
Souche ZA.	Lapin	217	1 : 10.240	—	1 : 10.240	1 : 10.240	—
Souche ZA.	Lapin	440	1 : 5.120++	1 : 5.120++	1 : 5.120++	—	—
Souche DD.	Lapin	9	1 : 5.120+	1 : 2.560+++	1 : 2.560+++	—	1 : 2.560
Souche DD.	Lapin	55	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	—
Souche DD.	Lapin	30	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—
Souche Assab.	Cobaye	35	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	—	—
Souche Assab.	Lapin	125	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	—
Souche Assab.	Lapin	4	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	—

+++ = agglutination complète. ++ = agglutination partielle. + = traces d'agglut

ettsies effectués sur des sérums d'animaux convalescents
ies isolées de tiques.

	Z_{104}	M	S	CA poux	CA poumons	Bout.	Murin
	—	1 : 40.560	1 : 40.560	1 : 40.560	—	1 : 20.480	1 : 10.240
40	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—	1 : 2.560	1 : 2.560
	—	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 640	1 : 320
80	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 160	1 : 160
	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 2.560	1 : 2.560
	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 160	1 : 160
80+	1 : 640+++	1 : 640++	1 : 640++	—	—	1 : 80	1 : 80
80	1 : 1.280	1 : 1.280	1 : 1.280	—	—	1 : 320	—
	—	1 : 5.120++	1 : 5.120++	—	—	1 : 1.280	1 : 2.560
	—	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—	1 : 1.280	1 : 2.560
40	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—	1 : 2.560	1 : 2.560
	—	1 : 5.120++	1 : 5.120++	1 : 5.120++	1 : 10.240+	1 : 640	1 : 640
	—	1 : 5.120+	1 : 2.560+++	1 : 5.120+	—	1 : 160	1 : 640
	—	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	—	1 : 320	1 : 1.280
40	—	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—	1 : 1.280	1 : 1.280
	—	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 320	1 : 320
20	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 1.280	1 : 640
560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 640	1 : 640

TABLEAU IV. — *Résultats des tests d'agglutination de rickettsies exécutés sur les sérums d'animaux convalescents des souches « M », « S », « A_{22} », « CA », de typhus épidémique classique et du typhus à tiques du Kenya.*

Dénomination de l'antisérum	Espèce d'animal	N° de l'animal	Antigènes				
			Typhus épid. RD	Ghimbishu	DD	Assab	Z_1
Souche M.	Lapin	303	1 : 5.120	1 : 5.120	—	—	—
Souche M.	Lapin	97	1 : 640	1 : 640	—	1 : 640	—
Souche M.	Lapin	17	1 : 5.120	1 : 5.120	—	—	—
Souche M.	Lapin	7	1 : 1.280	1 : 1.280	—	—	—
Souche M.	Cobaye	54	1 : 1.280	1 : 1.280	—	—	—
Souche M.	Cobaye	80	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	—	—
Souche M.	Cobaye	199	1 : 2.560	1 : 2.560	—	—	1 : 2.560
Souche M.	Cobaye	404	1 : 5.120+	1 : 5.120+	—	—	1 : 5.120+
Souche M.	Cobaye	86	1 : 2.560	1 : 2.560	1 : 2.560	—	—
Souche S.	Lapin	211	1 : 5.120	1 : 5.120	—	—	—
Souche S.	Lapin	96	1 : 10.240	1 : 5.120+++	1 : 10.240	—	—
Souche S.	Lapin	45	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—
Souche S.	Cobaye	82	1 : 1.280	1 : 1,280	1 : 1.280	—	—
Souche S.	Lapin	28	1 : 20.480	1 : 20.480	—	1 : 20.480	—
Souche S.	Lapin	212	1 : 5.120+++	1 : 10.240++	—	—	1 : 10.240++
Souche S.	Lapin	97	1 : 5.120	1 : 5.120	—	1 : 5.120	—
Souche A_{22}.	Cobaye	3	1 : 1.280	1 : 1.280	—	—	—

Souche A_{22}.	Cobaye	147	1 : 10.480	1 : 20.480	—	—	—
Souche A_{29}.	Cobaye	74	1 : 2.560	1 : 2.560	—	—	—
Souche CA.	Lapin	21	1 : 5.120	1 : 5.120	1 : 5.120	—	—
Souche CA.	Cobaye	307	1 : 5.120+++	1 : 5.120+++	1 : 10.240++	—	—
Souche CA.	Cobaye	107	1 : 1.280	1 : 1.280	—	—	—
Souche CA.	Cobaye	16	1 : 5.120+	1 : 2.560++	—	—	—
Souche CA.	Cobaye	305	1 : 5.120	1 : 5.120	—	—	—
Souche CA.	Lapin	13	1 : 20.480	—	—	1 : 20.480	1 : 20.480
Souche CA.	Cobaye	606	1 : 2.560	—	—	1 : 2.560	1 : 2.560
Typhus épid. RD.	Lapin	601	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—
Typhus épid. SG.	Lapin	48	1 : 10.240	—	1 : 10.240	—	1 : 10.240
Typhus épid. SG.	Lapin	237	1 : 20.480	1 : 20.480	1 : 20.480	—	—
Typhus épid. SG.	Cobaye	44	1 : 10.240	1 : 10.240	—	1 : 10.240	1 : 10.240
Typhus épid. MA.	Cobaye	186	1 : 1.280	1 : 1.280	—	—	—
Typhus épid. Li.	Cobaye	621	1 : 2.560	1 : 2.560	—	1 : 2.560	—
Typhus épid. Li.	Lapin	4	1 : 1.280+++	1 : 2.560++	—	—	1 : 2.560++
Typhus épid. E.	Cobaye	113	1 : 640	1 : 640	—	—	1 : 640
Typhus épid. Akaki.	Lapin	440	1 : 10.240+	1 : 10.240+	—	—	1 : 5.120++
Typhus tiques Kenya.	Cobaye	147	1 : 1.280	1 : 1.280	—	—	—
Typhus tiques Kenya.	Cobaye	509	1 : 2.560	1 : 1.280+++	—	—	—
Typhus tiques Kenya.	Cobaye	102	1 : 5.120+	1 : 2.560	—	—	—

Les sérums sont les mêmes que ceux employés dans la deuxième partie.

TABLEAU V

Résultats des tests de micro-agglutination exécutés sur des sérums de convalescents humains.

N° du sérum	Antigènes				
	Typhus épid. RD	Ghimbishu	DD	Assab	Z_2
859	1 : 40.960	1 : 40.960	—	—	1 : 40.960
861	1 : 40.960	1 : 40.960	—	—	1 : 40.960
102	1 : 80.920	1 : 80.920	1 : 80.920	—	—
1.663	1 : 10.240	1 : 10.240	1 : 10.240	—	—
2.016	1 : 2.560	1 : 2.560	—	—	1 : 2.560
3.396	1 : 5.120	1 : 5.120	—	—	1 : 5.120
2.188	1 : 5.120++	1 : 5.120++	—	1 : 5.120++	—
29	1 : 2.560	1 : 2.560	—	1 : 2.560	—
2.147	1 : 5.120	1 : 5.120	—	1 : 5.120	—
3.649	1 : 10.240	1 : 10.240	—	1 : 10.240	—

boutonneuses d'Ethiopie ont toujours été obtenues à partir des tiques brévirostres. Les vecteurs de *R. conori* en Ethiopie sont, en effet, comme l'a montré CHARTERS (12), *Rhipicephalus sanguineus* et *Rhipicephalus simus*. GIORDANO de son côté (19) attribue la transmission de *R. conori* à *Rhipicephalus simus* et SFORZA (56) à *Rhipicephalus simus* et *R. appendiculatus*.

L'isolement de souches de *R. prowazeki* à partir des tiques confirme la théorie de CH. NICOLLE sur l'unité d'origine des rickettsies. L'individualisation des différentes souches rickettsiennes a pu s'effectuer dans le passé au cours d'une longue suite de passages en série chez des arthropodes. Il se pourrait qu'en Ethiopie, la différenciation en deux catégories rickettsiennes n'ait pas encore eu le temps de s'établir car les fièvres boutonneuses y sont très rares. Très peu de tiques

paraissent, d'ailleurs, infectées par *R. conori* ainsi que nous pensons l'avoir démontré par la rareté de l'isolement des souches boutonneuses aux dépens des tiques brévirostres.

IV. — Résumé.

1° Nous avons isolé six souches de rickettsies sur deux espèces de tiques longirostres : *Amblyomma variegatum* et *Hyalomma rufipes*.

2° Cinq de ces souches ont le pouvoir pathogène et les caractères immunologiques des souches classiques de *R. prowazeki*.

3° La sixième souche, la souche « Ghimbishu », n'a acquis les caractères d'une souche épidémique qu'au quinzième passage en série sur cobaye.

Quatrième partie

Comportement des poux et des tiques gorgés sur des animaux infectés.

Comme nous avions montré que les tiques récoltées sur les animaux domestiques sont porteuses de souches qui ont tous les caractères de *R. prowazeki* (voir troisième partie), nous avons voulu reproduire expérimentalement l'infection des tiques avec ces souches, avec des souches de référence de typhus exanthématique et avec les souches animales.

Il nous a également semblé indispensable de préciser si les souches isolées des animaux et des tiques peuvent infecter expérimentalement les poux dans des conditions qui se rapprochent au maximum des conditions naturelles. Nous avons donc étudié parallèlement la contamination rickettsienne des poux nourris sur des animaux infectés, soit avec des souches de référence de *R. prowazeki*, soit avec l'une quelconque de nos souches.

I. — Méthodes d'étude.

A. — Pour les poux

1. *Elevage des poux au laboratoire.* — Nous avons effectué l'élevage des poux selon les procédés classiques de Weigl. Les parasites se sont révélés constamment indemnes d'infection rickettsienne spontanée lors des contrôles microscopiques (Frottis d'intestin).

2. *Procédés d'infection des poux.* — Nous avons utilisé la technique de Smith et Eddy (59) pour la contamination des poux (*Pediculus humanus corporis*). Elle consiste à nourrir les insectes sur le ventre rasé de lapins infectés. Nous avons employé, à chaque fois, les parasites en lots relativement importants (70 individus) de façon à n'apporter aucune gêne à nos expériences du fait de la mortalité non spécifique des poux, toujours relativement élevée après alimentation sur le lapin.

Si les poux se gorgent, en effet, volontiers sur cet animal, ils ne supportent guère plus de cinq à six repas sur cet hôte tout à fait artificiel. Aussi avons-nous dû restreindre la durée de l'alimentation sur lapin à la seule période initiale de la courbe thermique des lapins inoculés. Dès l'apparition, pour chaque lot de poux, de la phase précoce de mortalité, phase correspondant à la mortalité non spécifique, nous arrêtions l'alimentation sur lapin, et nous nous adressions à des volontaires humains. L'élevage était poursuivi sur l'homme jusqu'à un développement suffisant des rickettsies chez le pou, c'est-à-dire pratiquement jusqu'au huitième, neuvième jour après le premier repas infectant.

3. *Critères d'infection rickettsienne des poux.* — Nous avons recherché directement les rickettsies sur les frottis d'intestin des poux à la phase tardive de mortalité des parasites et nous avons aussi pratiqué l'inoculation des poux (par lots de dix), au cobaye et à l'œuf, dans des conditions identiques à celles précédemment définies pour les tiques (voir troisième partie).

B. — Pour les tiques

1. *Elevage des tiques au laboratoire.* — Nous avons réalisé l'élevage des sept espèces suivantes de tiques :

Rhipicephalus simus (*), *Rhipicephalus pulchellus* (*), *Rhipicephalus evertsi-evertsi* (**), *Amblyomma variegatum* (*), *Amblyomma lepidum* (*), *Hyalomma rufipes* (**) et *Palpoboophilus decoloratus* (***).

On sait que le temps nécessaire aux tiques pour se gorger dépend de l'espèce, du stade de développement et aussi de l'endroit où elles se fixent (organe très vascularisé ou non). Aussi avons-nous adopté un processus standard pour l'alimentation des tiques à tous les stades de leur développement.

Afin de ne pas introduire de variations inutiles dans les conditions

(*) Espèce à 3 hôtes.
(**) Espèce à 2 hôtes.
(***) Espèce à 1 hôte.

de nos expériences, nous avons utilisé également des lapins infectés pour la contamination des tiques.

Les parasites, placés dans de petits sacs de toile, ont été attachés aux oreilles de lapins. Les lapins, eux-mêmes, ont été placés dans des cages séparées et chaque cage a finalement été entourée d'un autre sac, de sorte que les tiques ne puissent s'échapper (fig. 2). Nous

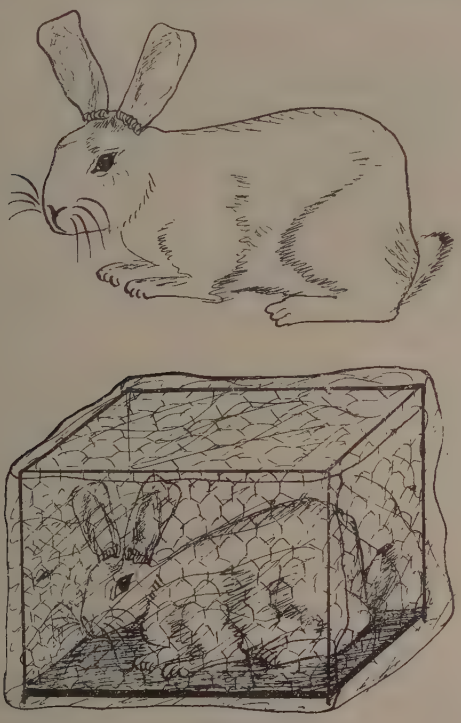


Fig. 2.

avons laissé les tiques se gorger sur les lapins, jusqu'à ce qu'elles se détachent d'elles-mêmes. Pour les larves et les nymphes un laps de temps d'une huitaine de jours est nécessaire ; pour les adultes femelles, il faut attendre une quinzaine de jours. Les mâles restent attachés indéfiniment.

Nous avons ensuite recueilli les tiques dans de gros tubes de verre, fermés par une toile fine. Ces tubes ont été conservés à 29° C., dans une atmosphère dont l'humidité relative était de 85 0/0 environ.

2. *Procédés d'infection des tiques.* — Nous nous sommes rapproché, au maximum, des conditions naturelles de contamination. Nous

avons donc placé les parasites sur des lapins inoculés, de façon à les obliger à se gorger pendant la phase maxima de rickttsiémie, c'est-à-dire, pendant la période fébrile.

Nous avons inoculé les lapins avec des quantités massives de rickettsies provenant de cultures vitellines. On obtient ainsi chez quelques lapins une hyperthermie au bout de quinze à vingt heures et une rickettsiémie prolongée.

3. *Critères d'infection des tiques.* — Nous avons recherché l'infection dès la fin du repas et plusieurs jours plus tard. Le cobaye mâle, inoculé par voie péritonéale avec un broyat de tiques a servi de critère d'infection : une hyperthermie au cours du premier passage rendait l'animal « suspect », même en l'absence de rickettsies dans la vaginale. Un deuxième passage au cobaye et une inoculation simultanée vitelline permettaient alors d'affirmer ou d'infirmer l'infection. Pour chaque inoculation, les tiques ont été disposées par lots de quinze individus pour les larves, de cinq pour les nymphes, de cinq à sept pour les mâles et de un à deux pour les femelles. Des frottis de tiques ont été examinés après coloration d'après le procédé de Macchiavello.

Pour nos expériences et pour nos contrôles, nous avons utilisé des tiques provenant des œufs d'une même mère. Toute infection rickettsienne spontanée des tiques d'élevage était exclue par inoculation péritonéale au cobaye de lots-témoins, nourris sur des lapins normaux.

II. — Résultats.

A. — Essais d'infection des poux

Toutes les souches rickettsiennes étudiées, la souche humaine « CA », les souches isolées de tiques et les souches animales sont infectantes pour le pou de la même façon que les souches de *R. prowazeki* de référence. Ils entraînent la mort de l'insecte. Presque tous les essais ont été couronnés de succès.

La courbe thermique des cobayes inoculés « en retour » a presque toujours permis de conclure à une importante culture en raison de la courte durée de la période d'incubation et de l'aspect typique de l'hyperthermie. Aucun de ces animaux n'a présenté de vaginalite.

Nous avons utilisé les poux infectés, pour préparer des antigènes rickettsiens très riches qui nous ont servi à l'agglutination microscopique. Ces antigènes se sont comportés comme des souches typiques de *R. prowazeki*.

B. — Essais d'infection des tiques

1. *Amblyomma variegatum.*

a) *A l'état larvaire* : sur neuf essais d'infection de larves effectués avec différentes souches de *R. prowazeki* de référence, six ont été couronnés de succès.

Huit souches isolées soit de l'homme (« CA »), soit des animaux domestiques (« M » et « S »), soit des tiques (« DD », « Z_{10} », « Z_1 », « Assab » et « Ghimbishu ») ont infecté les larves d'*Amblyomma variegatum.* Nous avons dû, cependant, recourir parfois à plusieurs essais successifs (deux à quatre en moyenne), en raison de la difficulté à obtenir une courbe thermique assez prolongée chez certains lapins.

Seule la souche « Ghimbishu » n'a pu être adaptée aux larves bien qu'elle ait été isolée de tiques spontanément infectées (*Hyalomma rufipes*) (voir tableau I).

Aucun des lots-témoins utilisés dans ces essais ne s'est révélé spontanément porteur de rickettsies.

b) *A l'état de nymphes* : les sept tentatives d'infection de nymphes effectuées avec différentes souches de *R. prowazeki* ont toutes été positives.

Pour les dix autres souches (la souche « CA », les souches animales et les souches isolées de tiques), le passage sur les tiques a également réussi au stade nymphal sauf pour les souches « tiques », « Ghimbishu » et « DD » (voir tableau II).

Ici aussi, les lots-témoins de nymphes sont demeurés constamment indemnes de rickettsies.

Remarques. — 1° L'infection des larves et des nymphes n'est obtenue, à coup sûr, que si l'on emploie des lapins, dont la fièvre s'est prolongée pendant sept à huit jours.

2° Nous n'avons jamais vu de rickettsies sur les frottis de larves ou de nymphes infectées.

3° Lorsque les tiques étaient inoculées au cobaye immédiatement après le repas, on ne pouvait jamais déceler l'infection. Il faut garder les tiques pendant quatre jours, au minimum, à 29° C. pour pouvoir mettre en évidence l'infection.

4° La contamination par les rickettsies n'abrège aucunement la vie des tiques.

c) *A l'état adulte* : Tous nos essais sont demeurés négatifs chez les adultes mâles ou femelles (les plus nombreux) et, cependant, pour chaque souche rickettsienne, nous avons répété nos tentatives deux fois au moins.

TABLEAU I

Infection des tiques Amblyomma variegatum *à l'état de larves.*

N° du lapin	Souche	Jours de fièvre du lapin	Jours d'incubation des larves à 29° C	N° de la tique-mère	Résultats des inoculations à cobayes	Résultats des inoculations à œufs
38	Typhus épid. RD.	0 1 2	4	1	Négatif	Négatif
87	Typhus épid. RD.	8	5	1	Positif	Positif
33	Typhus épid. RD.	8 1/2	4	5	Négatif	Négatif
225	Typhus épid. SG.	7	14	4	Positif	Positif
47	Typhus épid. E.	9	4	4	Positif	Positif
306	Typhus épid. HSG.	8	7	5	Positif	Positif
162	Typhus épid. MA.	8 1/2	4	1	Positif	Positif
148	Typhus épid. 77.	9	7	2	Positif	Positif
609	Typhus épid. 77.	4 1/2	8	2	Négatif	Négatif
9	Souche M.	7 1/2	7	5	Positif	Positif
216	Souche M.	2 1/2	4	5	Négatif	Négatif
211	Souche S.	8	5	5	Positif	Positif
125	Souche S.	5 1/2	4	5	Négatif	Négatif
13	Souche CA.	7 1/2	8	4	Positif	Positif
89	Souche CA.	3 1/2	4	1	Négatif	Négatif
113	Souche DD.	7 1/2	7	2	Positif	Positif
23	Souche DD.	9 1/2	6	5	Positif	Positif
19	Souche DD.	4 1/2	5	5	Négatif	Négatif
164	Souche Z_{164}.	9	4	1	Positif	Positif
166	Souche Z_{164}.	5	3	1	Négatif	Négatif
97	Souche Z_1.	6 1/2	9	2	Positif	Positif
103	Souche Z_1.	6 1/2	3	1	Négatif	Négatif
201	Souche Z_1.	9	6	3	Positif	Positif
606	Souche Z_1.	7	7	5	Négatif	Négatif
92	Souche ZA.	9 1/2	8	5	Positif	Positif
133	Souche ZA.	8	0	1	Négatif	Négatif
32	Souche Assab.	8 1/2	6	5	Positif	Positif
52	Souche Assab.	8 1/2	9	3	Négatif	Négatif
80	Souche Ghimbishu.	7	15	3	Négatif	Négatif
705	Souche Ghimbishu.	7 1/2	8	3	Négatif	Négatif
7	Souche Ghimbishu.	7	7	5	Négatif	Négatif
224	Souche Ghimbishu.	3	3	5	Négatif	Négatif
		Contrôles				
142	Normal.	0	5	1	Négatif	Négatif
78	Normal.	0	4	2	Négatif	Négatif
8	Normal.	0	5	3	Négatif	Négatif
50	Normal.	0	0	3	Négatif	Négatif
403	Normal.	0	5	4	Négatif	Négatif
51	Normal.	0	7	5	Négatif	Négatif

Nous avions d'abord pensé que ces résultats négatifs devaient s'expliquer par la longue durée du repas des adultes. Il était, en effet, possible d'imaginer une stérilisation des parasites par les anticorps des lapins puisque la tique restait encore fixée pendant plusieurs jours après la chute thermique. Nous avons donc placé les tiques

Tableau II

Injection des tiques Amblyomma variegatum *à l'état de nymphes.*

N° du lapin	Souche	Jours de fièvre du lapin	Jours d'incubation des nymphes à 29° C	N° de la tique-mère	Résultats des inoculations à cobayes	Résultats des inoculations à œufs
1	Typhus épid. Li.	10	6	2	Positif	Positif
31	Typhus épid. E.	8	5	4	Positif	Positif
191	Typhus épid. E.	7 1/2	5	4	Positif	Positif
17	Typhus épid. Ma.	8	5	1	Positif	Positif
66	Typhus épid. RD.	8	3	3	Positif	Positif
125	Typhus épid. RD.	7	8	3	Positif	Positif
42	Typhus épid. SG.	9	7	3	Positif	Positif
17	Souche M.	6 1/2	7	1	Positif	Positif
303	Souche M.	9	4	3	Positif	Positif
211	Souche S.	8	4	5	Négatif	Négatif
45	Souche S.	6 1/2	6	2	Positif	Positif
210	Souche A_{22}.	11	6	5	Positif	Positif
89	Souche CA.	8	4	5	Positif	Positif
4	Souche Assab.	6	6	5	Positif	Positif
54	Souche Z_1.	8 1/2	4	1	Positif	Positif
19	Souche Z_1.	4	6	5	Négatif	Négatif
11	Souche ZA.	6	4	3	Positif	Positif
121	Souche ZA.	8 1/2	4	3	Négatif	Négatif
23	Souche Z_{104}.	8 1/2	5	5	Positif	Positif
118	Souche DD.	8	4	5	Négatif	Négatif
95	Souche DD.	6 1/2	7	1	Négatif	Négatif
501	Souche DD.	5 1/2	9	5	Négatif	Négatif
124	Souche Ghimbishu.	7 1/2	6	5	Négatif	Négatif
85	Souche Ghimbishu.	7	8	3	Négatif	Négatif
219	Souche Ghimbishu.	7	4	3	Négatif	Négatif
7	Souche Ghimbishu.	7	5	5	Négatif	Négatif
		Contrôles				
403	Normal.	0	3	1	Négatif	Négatif
178	Normal.	0	5	2	Négatif	Négatif
402	Normal.	0	4	3	Négatif	Négatif
159	Normal.	0	5	4	Négatif	Négatif
158	Normal.	0	5	5	Négatif	Négatif

sur les lapins environ huit jours avant l'inoculation de ces derniers. Ainsi, les parasites finissaient de se gorger sur des animaux en pleine infection avant l'apparition des anticorps.

Malgré cet artifice, nous avons échoué dans la reproduction expérimentale de l'infection des adultes.

Devant cet échec, nous nous sommes demandé, si les rickettsies étaient capables de survivre chez les tiques au cours de leur développement, c'est-à-dire si la contamination des adultes dans la nature n'était pas le résultat d'une infection au stade larvaire ou nymphal.

Problème de la conservation des rickettsies chez la tique A. variegatum *au cours de son développement.*

Premier point : L'infection rickettsienne se conserve-t-elle du stade larvaire au stade nymphal ?

Pour le savoir, nous nous sommes adressé à des lots de larves, dont nous avions précédemment démontré l'infection par le passage d'un certain nombre d'individus au cobaye et à l'œuf. Après leur transformation nymphale, nous avons placé les tiques sur des lapins neufs, afin de leur permettre de se gorger. On sait, en effet, que chez les tiques infectées, après la mue, il est souvent impossible de déceler les rickettsies par inoculation avant que les parasites n'aient été gorgés, alors que le titre infectant peut être élevé après le repas sanguin (phénomène de réactivation de Spencer et Parker, 1926).

Cinq jours après le repas nymphal, nous avons recherché l'infection des tiques par le procédé usuel d'inoculation péritonéale au cobaye mâle.

Les résultats, que nous avons obtenus, permettent d'affirmer la conservation des rickettsies du stade larvaire au stade nymphal dans la moitié environ des lots d'*A. variegatum*, aussi bien pour les souches typiques de *R. prowazeki* (sept lots inoculés, trois résultats positifs) que pour les souches « tiques » « Z_1 », « ZA » et « Z_{10} » (sept lots inoculés, quatre résultats positifs). Pour les souches isolées des animaux domestiques, le nombre insuffisant de nos expériences nous interdit de conclure.

Remarque. — Nous avons profité du repas nymphal des tiques infectées sur le lapin pour rechercher la transmission éventuelle des rickettsies de la tique à l'hôte, le lapin.

Nous avons donc surveillé la température rectale des lapins après le repas des nymphes et nous avons examiné leur sérum avant ce repas et quinze jours après.

Nous n'avons observé un court clocher fébrile d'un jour, que chez un seul animal, ce qui n'est pas pour nous étonner, car le lapin est peu sensible aux rickettsies par voie cutanée ou sanguine. Dans ce cas, d'ailleurs, nous avons pu confirmer sérologiquement la transmission de la souche rickettsienne au lapin. Il s'agissait d'un lot de tiques porteur de la souche « tiques » « ZA » et le titre agglutinant du lapin s'est élevé à 1 : 1.280 vis-à-vis des souches épidémiques. Il n'avait pas eu d'anticorps auparavant.

Second point : L'infection rickettsienne des tiques se conserve-t-elle du stade nymphal au stade adulte ?

Nous avons procédé avec les adultes comme avec les nymphes, mais tous nos essais sont demeurés sans résultat. Nous avons pourtant inoculé au cobaye sept lots différents de tiques femelles préalablement infectées au stade nymphal avec *R. prowazeki*, cinq lots infectés avec différentes souches « tiques » (« Z_1 », « ZA », « Z_{104} » et « Assab ») et deux lots infectés avec des souches animales (« M » et « A_{22} »).

2. *Amblyomma lepidum.* — Cette espèce a donné exactement les mêmes résultats que *A. variegatum.* Les larves et les nymphes, seules, ont donc été infectées avec les différentes souches rickettsiennes, à l'exception, cette fois encore, de la souche « Ghimbishu » et de la souche « DD ». Cette dernière n'a infecté les tiques qu'au stade larvaire et la souche « Ghimbishu » n'a jamais pu être obtenue chez *A. lepidum.*

Lorsque le passage des rickettsies au stade larvaire a pu être démontré, nous n'avons retrouvé l'infection des nymphes que dans 50 0/0 environ des lots et nous avons constaté la disparition totale des rickettsies chez l'adulte.

3. *Hyalomma rufipes.* — Nos tentatives avec les souches rickettsiennes déjà utilisées pour *A. variegatum* ont été ici moins nombreuses, puisque nous n'avons effectué qu'un seul essai par souche. De plus, cette tique étant une tique à deux hôtes, nous avons seulement étudié le comportement des nymphes et celui des adultes.

Nous avons obtenu des résultats positifs, et seulement chez les nymphes, pour les souches « HSG » de typhus épidémique de référence, les souches animales « M » et « S » et la souche « tiques » « Assab ».

Pour les autres souches de rickettsies, nous ne pouvons tirer aucune conclusion en raison du nombre restreint de nos expériences.

4. *Rhipicephalus simus.* — Nous avons répété au moins deux fois les essais d'infection de cette tique et nous n'avons réussi à infecter qu'une fois les larves et les nymphes, avec la seule souche « tiques » « DD ».

5. *Rhipicephalus pulchellus.* — Tous les essais d'infection sont demeurés négatifs, aussi bien avec les souches classiques de typhus épidémique, qu'avec les souches animales et les souches provenant des tiques.

6. *Rhipicephalus evertsi-evertsi.* — Résultats négatifs.

7. *Palpoboophilus decoloratus.* — Résultats également négatifs.

Influence de la température sur l'intensité de l'infection des tiques.

Comme nous avions précédemment observé une relation entre les conditions thermiques naturelles et les possibilités d'isolement des souches à partir des animaux ou de leurs tiques, nous avons étudié au laboratoire le développement des rickettsies chez les tiques à des températures d'incubation diverses.

Pour cette expérience, les nymphes infectées (d'*A. variegatum* et *A. lepidum*) furent divisées en trois groupes égaux : le premier de ce groupe a été placé à 25° C., le second à 29° C. et le troisième à 32° C.

Après quatre à six jours, nous avons inoculé au cobaye chacun des trois lots de tiques et nous avons suivi la température des animaux pour apprécier l'intensité de l'infection des tiques. On sait, en effet, que la durée de la période d'incubation évolue en sens inverse à la dose rickettsienne inoculée et que l'hyperthermie, au contraire, est d'autant plus prolongée que la quantité des rickettsies est plus considérable.

L'influence de la température sur la vitesse de multiplication des rickettsies nous a paru très importante. Pour les tiques conservées à 25° C. la longueur de la période d'incubation et le peu de netteté de la courbe thermique traduisent une multiplication presque négligeable des rickettsies. Au contraire, pour les parasites placés à 29° C. et surtout à 32° C. la courbe thermique des cobayes atteste constamment une importante culture (voir tableau III).

Cette démonstration expérimentale du ralentissement considérable de la multiplication des rickettsies chez les tiques avec l'abaissement de la température nous paraît d'une grande importance. Elle peut, en effet, nous faire comprendre pourquoi, sur les hauts plateaux d'Addis-Abéba, nous n'avons jamais pu isoler des souches présentant les caractères de *R. prowazeki* à partir des tiques. La température moyenne annuelle d'Addis-Abéba n'a, en effet, jamais dépassé 18° C. pendant les dix dernières années, alors qu'elle atteint 30° C. à 32° C. dans les régions d'où provenaient les tiques infectées dans la nature.

III. — Commentaires.

Toutes les souches isolées des animaux domestiques ou des tiques longirostres ont infecté facilement les poux dans des conditions expérimentales qui rappellent étroitement le mode naturel d'infection.

Tableau III

Influence de la température sur l'intensité d'infection des tiques.

Espèce de tiques	État des tiques	Souche employée	Jours d'incubation des tiques à l'étuve	Résultats de l'inoculation de tiques à cobayes								
				32° C			29° C			25° C		
				Durée d'incubation	Jours de fièvre	Jours R. S.	Durée d'incubation	Jours de fièvre	Jours R. S.	Durée d'incubation	Jours de fièvre	Jours R. S.
Amblyoma variegatum.	Nymphes	Assab	6	6	7 1/2	0	7	7	0	—	0	0
Hyaloma rufipes.	Nymphes	M	6	6	7	0	8	6 1/2	0	—	0	0
Amblyoma variegatum.	Nymphes	ZA	4	7	5	0	—	0	0	—	0	0
Amblyoma variegatum.	Nymphes	E	5	10	6	0	11	3	0	—	0	0
Amblyoma lepidum.	Nymphes	E	5	11	6 1/2	0	13	4	0	11	1	0

Le pou est donc aussi sensible aux souches animales ou aux souches « tiques » qu'aux souches classiques de typhus.

Les tiques, au contraire, surtout lorsqu'elles sont adultes, sont notablement moins favorables à la culture de l'un quelconque des trois types rickettsiens. Peut-être doit-on trouver, dans cette différence de sensibilité une confirmation de l'hypothèse de Charles Nicolle sur « l'unicité originelle » des rickettsies. Les tiques nous apparaîtraient, en raison de leur majeure tolérance, comme plus anciennement parasitées par *R. prowazeki*. Le pou, au contraire, pour qui la rickettsie est pathogène, ne serait qu'un facteur récent de diffusion.

Les souches isolées des tiques proviennent toutes d'espèces longirostres. Comme on pouvait donc s'y attendre, les larves et les nymphes des tiques *Hyalomma* et *Amblyomma*, qui sont longirostres, se sont facilement infectées au laboratoire. Les espèces brévirostres, à l'opposé, ne se sont pas infectées, à quelques exceptions près.

Nous ne pouvons expliquer les échecs au laboratoire concernant les tiques adultes longirostres alors que ces tiques sont indiscutablement infectées dans la nature. Peut-être pourrait-on invoquer la faible rickettsiémie probable du lapin par rapport à celle des animaux sur lesquels les tiques ont coutume de se nourrir spontanément.

Si l'on admet cette hypothèse, on peut penser que la souche « Ghimbishu » est, entre toutes les souches, celle qui est la moins septicémique. Inoculée au lapin elle s'est, en effet, révélée incapable d'infecter même les larves et les nymphes des tiques longirostres.

A vrai dire, le mode de contamination naturelle des animaux domestiques par les tiques demeure encore mal connu. Peut-être les déjections des parasites infectés interviennent-elles dans la transmission spontanée de l'infection, principalement par grattage (comme cela a été démontré pour les poux). Il est également possible que les animaux domestiques se contaminent dans la nature, en avalant des tiques, ou en les écrasant à l'endroit de la piqûre.

Au laboratoire, ces trois possibilités étaient pratiquement exclues du fait des précautions que nous avions volontairement prises pour empêcher les tiques de s'échapper.

Nous avons cependant vu qu'un de nos lapins a été contaminé après avoir été expérimentalement parasité par des tiques infectées.

IV. — Résumé.

1° Nous avons élevé sur lapin sept espèces de tiques : *Amblyomma variegatum*, *Amblyomma lepidum*, *Rhipicephalus simus*, *Rhipicephalus pulchellus*, *Rhipicephalus evertsi-evertsi*, *Hyalomma rufipes* et *Palpoboophilus decoloratus*.

2° Nous avons élevé des poux et nous avons été parfois amenée à nourrir ces parasites sur des lapins.

3° Nous avons tenté de provoquer l'infection des poux et des tiques, à tous les stades de leur développement, en contraignant ces parasites à se nourrir sur des lapins infectés, au moment de la rickettsiémie maxima.

4° Nous avons utilisé pour nos essais :

a) des souches classiques de typhus épidémique isolées, soit de l'homme, soit du pou ;

b) des rickettsies isolées d'animaux domestiques et des rickettsies isolées des tiques.

5° Nous avons pu constater un comportement remarquablement homogène de toutes les souches aussi bien chez le pou que chez les diverses tiques.

6° Si nous prenons pour critère de sensibilité l'aptitude des parasites à révéler la rickettsiémie du lapin, nous pouvons schématiser, comme suit, les résultats de nos expériences :

a) sensibilité maxima du pou qui a été gravement infecté par toutes les souches rickettsiennes ;

b) sensibilité moindre des tiques longirostres dont l'infection, possible aux stades larvaire et nymphal, a été irréalisable chez l'adulte ;

c) sensibilité presque nulle des tiques brévirostres (seul *Rhipicephalus simus* a été infecté par la souche « tique » « DD »).

7° Deux souches ont eu cependant un comportement un peu atypique :

a) la souche « DD » a pu infecter les larves des tiques longirostres, mais non les nymphes ;

b) la souche « Ghimbishu », isolée de tiques, n'a jamais pu leur être transmise.

8° L'infection des larves et des nymphes des tiques longirostres correspond à une véritable multiplication des rickettsies et non à leur simple survie, ainsi que le démontre l'étude de leur pouvoir infectant :

a) celui-ci est conditionné par la température ambiante. Il n'y a presque pas de développement chez les tiques au-dessous de 25° C. ;

b) le pouvoir infectant n'apparaît qu'après une phase latente de quatre jours après le repas infectant. Cette phase latente correspond bien au temps nécessaire à la multiplication des rickettsies.

Cinquième partie

Infection expérimentale des animaux domestiques avec des souches rickettsiennes isolées de l'homme, des animaux domestiques et des tiques.

Ces expériences ont eu pour but de vérifier de nouveau l'unité de comportement de nos souches et des souches de référence de *R. prowazeki*.

Elles nous ont permis, en même temps, de préciser leur pouvoir pathogène expérimental chez les animaux domestiques et de montrer le passage des diverses rickettsies de l'animal parasité à ses tiques.

I. — Méthodes d'étude.

A. — Agneaux et moutons adultes

a) *Inoculation.* — La dose inoculée par voie péritonéale fut de 5 cm³ d'une suspension dans 10 cm³ d'eau physiologique d'une membrane vitelline riche en rickettsies.

Nous avons pris deux fois par jour la température rectale des animaux et nous avons noté cette température plusieurs jours avant l'inoculation et pendant les quinze jours qui l'ont suivie.

Lorsque nous avons inoculé des agneaux nouveau-nés, nous avons adjoint la prise de température de la mère à celle des animaux en expérience.

b) *Mise en évidence de l'infection latente des animaux inoculés.* — Après la phase clinique apparente de l'infection, nous avons cherché la persistance des rickettsies chez les animaux par l'inoculation au cobaye ou à l'œuf selon notre technique habituelle. Nous avons utilisé, à cet effet, soit le sang des animaux vivants, soit le cerveau des animaux morts ou sacrifiés.

Avant chaque prélèvement de sang, dans le but de déclencher un choc, et de provoquer ainsi une rickettsiémie, nous avons injecté aux animaux 20 cm³ de vaccin antityphoïdique « T. A. B. » par voie péritonéale.

c) *Etude sérologique des animaux.* — Tous les animaux ont été saignés avant leur inoculation. Nous avons effectué ensuite des prélèvements sanguins multiples pendant un à deux mois et à partir du dixième au quinzième jour de l'infection expérimentale.

Les échantillons de sérum ainsi obtenus ont été étudiés par la technique de Weil-Felix et par l'agglutination microscopique des rickettsies.

Chaque fois que des nouveau-nés furent inoculés, les mêmes études furent effectuées avec le sang des brebis-mères.

d) *Essais d'infection des tiques.* — Des parasites appartenant à des lots indemnes de toute infection rickettsienne spontanée ont été nourris sur les animaux infectés.

Les tiques ont été placées dans de petits sacs que l'on a fixés à la queue préalablement rasée des animaux. Nous avons attendu ensuite pour les recueillir que les tiques se détachent d'elles-mêmes.

Nous avons ensuite procédé de la façon habituelle (voir troisième partie) et nous avons donc laissé les tiques à 32° C. pendant cinq à sept jours avant de les broyer et d'inoculer des cobayes mâles par voie péritonéale (à chaque fois, nous avons eu recours aussi au contrôle microscopique des tiques grâce à des frottis colorés par le procédé de Macchiavello).

Les suspensions de tiques utilisées pour le passage au cobaye étaient constituées, pour les larves, par des lots de quinze individus et pour les adultes, par des lots de cinq.

Nous avons considéré le premier passage au cobaye comme suspect, si l'animal réagissait à l'inoculation par une courbe thermique nette. Nous avons exigé cependant un deuxième passage positif sur le cobaye et la présence de rickettsies dans la membrane vitelline des œufs pour affirmer le succès des tentatives de contamination des tiques. Pour cela, nous utilisions une suspension à 10 0/0 du cerveau du premier cobaye pour l'inoculation péritonéale du deuxième cobaye et pour l'inoculation des œufs dans la cavité vitelline.

B. — Génisse

a) *Inoculation.* — Une génisse âgée de plus d'un an fut inoculée avec 10 cm^3 d'une suspension de membrane vitelline. La température rectale fut vérifiée deux fois par jour durant quinze jours.

Nous n'avons pas recherché l'infection latente.

b) *Etude sérologique.* — Des réactions de Weil-Felix et des tests de micro-agglutination de rickettsies furent effectués avec le sang de l'animal avant l'inoculation et à divers intervalles au cours des mois suivants.

c) *Essai d'infection des tiques.* — Le sac contenant les tiques a été fixé à la mamelle et nous avons détaché les parasites au cinquième jour de leur fixation de peur qu'elles ne s'échappent. Elles furent ensuite

placées à l'étuve à 32° C. pendant cinq jours, et inoculées ultérieurement à un cobaye. Les frottis de tiques furent examinés après coloration par le procédé de Macchiavello.

II. — Résultats.

A. — Agneaux et moutons adultes

1° *Souche de référence « Li » de typhus épidémique.*

a) *Inoculation de l'agneau.* — Inoculé à l'âge de cinq jours avec la souche « Li », l'agneau a présenté de la fièvre au bout de quelques heures. L'hyperthermie, au-dessus de 40° C., a persisté, accompagnée

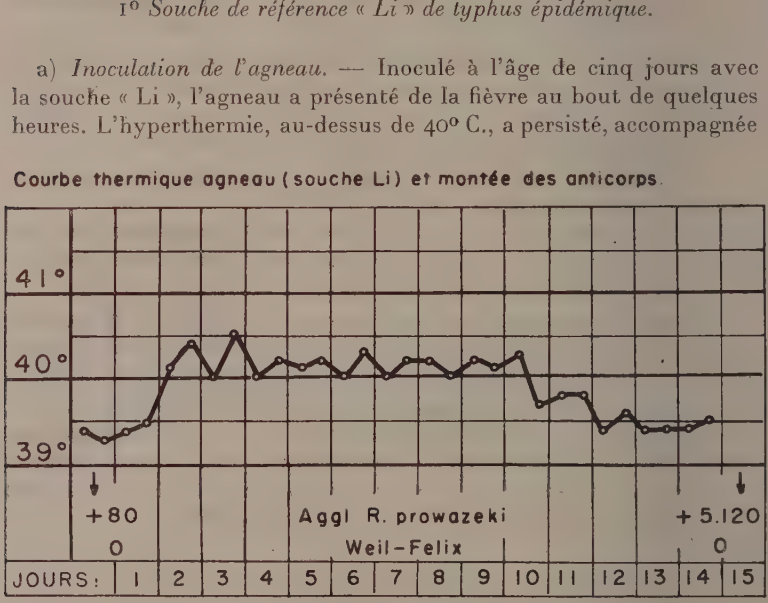


Fig. 3.

d'une diminution marquée de l'appétit, pendant huit jours et demi. Après la chute thermique, l'animal n'a plus accusé aucun trouble. (fig. 3).

b) *Recherche d'une infection latente.* — Quarante et un jours après l'infection, l'animal a reçu du vaccin anti-T. A. B., puis nous lui avons prélevé deux fois du sang : à la sixième heure et à la vingt-quatrième heure après l'injection. Les deux cobayes inoculés n'ont présenté aucune réponse thermique et leur sérologie est demeurée constamment négative.

c) *Etude sérologique.* — L'agglutination de *R. prowazeki*, au 1 : 80

avant l'inoculation atteint le taux de 1 : 5.120 au quinzième jour, puis se maintint entre 1 : 2.560 et 1 : 1.280 pendant cent douze jours après l'inoculation.

En même temps que les anticorps spécifiques de *R. prowazeki* nous avons vu apparaître une agglutination de *R. mooseri* et de *R. conori* mais avec des taux toujours plus faibles (d'une à trois dilutions pour *R. conori* et de trois à cinq dilutions pour *R. mooseri*.

L'agglutination des Proteus fut très faible et tardive, au quarante-quatrième jour on note : OX19 à 1 : 80, OXK et OX2 à 1 : 40.

L'étude sérologique de la brebis-mère fut particulièrement curieuse. Avant l'inoculation de son agneau, le sérum de la mère agglutinait, en effet, *R. prowazeki* à 1 : 320, vingt-trois jours après l'inoculation il agglutinait à 1 : 5.120 et au cent soixante-treizième jour encore à 1 : 2.560.

Les courbes d'agglutination de *R. mooseri* et *R. conori* furent semblables à celle de *R. prowazeki*, celle de *R. mooseri* étant inférieure de trois dilutions et *R. conori* de deux.

d) *Essai d'infection des tiques.* — Parmi les larves d'*Amblyomma variegatum* fixées sur cet agneau immédiatement après son inoculation, quelques-unes réussirent à se gorger et huit, seulement, se détachèrent vivantes de l'animal. Les larves rencontrèrent donc des difficultés à se gorger du fait de la faible vascularisation de la queue des moutons « laticauda » (réserve lipidique).

2° *Souche animale « S ».*

a) *Inoculation de l'agneau.* — Nous avons inoculé un agneau de cinq jours avec cette souche. La fièvre commença le lendemain et dura neuf jours. Elle s'accompagna d'apathie et de perte d'appétit. Tous ces symptômes disparurent au neuvième jour (fig. 4).

b) *Recherche d'une infection latente.* — On sacrifia l'animal au cinquante-neuvième jour et on inocula son cerveau à deux cobayes par voie péritonéale avec 3 cm³ d'une suspension de cerveau à 10 0/0 en solution physiologique. Un troisième cobaye fut inoculé avec 3 m³ d'une suspension de rate. Les trois cobayes demeurèrent apyrétiques.

c) *Etude sérologique.* — Le taux d'agglutination de *R. prowazeki*, négatif avant l'inoculation, s'éleva à 1 : 10.240 après l'inoculation, puis redescendit graduellement jusqu'à 1 : 1.280 où il se stabilisa jusqu'à ce qu'on sacrifiât l'animal.

Les taux de *R. mooseri* et *R. conori* restaient constamment au-dessous de celui de *R. prowazeki* (deux à trois dilutions pour *R. mooseri* et une à deux pour *R. conori*).

Le Weil-Felix fut négatif.

Le sérum de la brebis-mère agglutinait au même taux avant et après l'expérience (typhus épidémique 1 : 320, murin 1 : 80, boutonneuse 1 : 160).

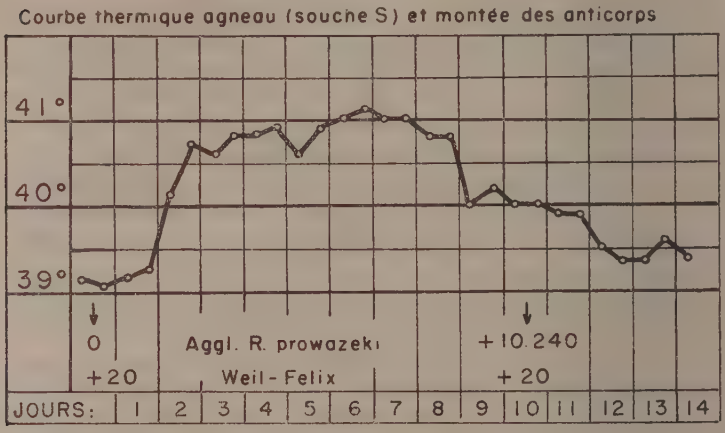


Fig. 4.

d) *Essai d'infection des tiques.* — Des larves d'*Amblyomma lepidum* furent placées sur l'agneau le jour de son inoculation. Une fois gorgées, elles furent laissées à l'incubateur à 32° C. pendant cinq jours. Quinze d'entre elles furent ultérieurement broyées et inoculées sans succès à un cobaye.

3° *Souche animale « M ».*

a) *Inoculation de l'agneau.* — L'agneau était âgé de cinq jours au moment de l'inoculation. La fièvre commença dès le lendemain et se prolongea pendant sept jours. Les symptômes furent les mêmes qu'avec les autres souches. Dès le huitième jour l'agneau recouvra une bonne santé (fig. 5).

b) *Recherche d'une infection latente.* — Trente et un jours après l'inoculation, l'état de l'agneau empira brusquement et il mourut le jour suivant. A l'autopsie on constata une hémorragie cérébrale importante. L'examen histologique ne révéla, cependant, pas de corps de Fraenkel.

L'inoculation d'une fraction de cerveau à un cobaye fut suivie d'une réaction thermique typique. Le second passage au cobaye et l'infection de la membrane vitelline de l'œuf ont pu être réalisés.

c) *Etude sérologique.* - Le taux agglutinant du sérum de l'agneau, nul avec toutes les souches rickettsiennes avant l'inoculation, s'éleva au dixième jour à 1 : 10.240 pour *R. prowazeki*. Il atteignait encore 1 : 1.280 à la mort de l'animal.

R. mooseri et *R. conori* donnaient des résultats parallèles mais inférieurs de deux à trois dilutions pour la première et d'une à deux dilutions pour la seconde.

Le Weil-Felix fut toujours complètement négatif.

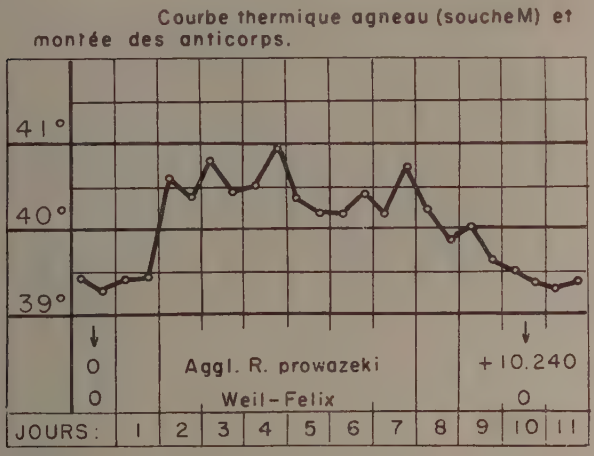


Fig. 5.

d) *Essai d'infection des tiques.* — Ils furent poursuivis avec des nymphes d'*Amblyomma lepidum* que l'on disposa sur l'animal la veille de son inoculation. Cinq nymphes, gardées à l'étuve pendant cinq jours, inoculées ensuite à un cobaye, provoquèrent une courbe thermique typique. Le cerveau de ce cobaye se révéla également infectant pour un second cobaye et pour la membrane vitelline de l'œuf. Les rickettsies étaient, par contre, invisibles dans les frottis des tiques.

4° *Souche « tique » « ZA ».*

a) *Inoculation de l'agneau.* — Nous avons utilisé un agneau de six jours. La fièvre commença le lendemain de l'inoculation et se prolongea pendant sept jours et demi (fig. 6).

Les symptômes furent les mêmes que ceux déjà décrits pour les autres agneaux. Une fois la température revenue à la normale, l'agneau se développa normalement.

b) *Recherche d'une infection latente.* — Trente et un jours après l'inoculation, on injecta par voie péritonéale 20 cm³ de vaccin T. A. B. On préleva 3 cm³ de sang la cinquième heure, qu'on inocula par voie péritonéale à un cobaye. Vingt-quatre heures plus tard une autre inoculation fut effectuée à un second cobaye. Les deux essais donnèrent des résultats négatifs.

Pourtant nous avons pu isoler les rickettsies du cerveau de l'animal sur cobaye et sur œuf au quarante-troisième jour de son infection. L'agneau mourut, en effet à cette date, après une courte affection de vingt-quatre heures. L'autopsie montra une gangrène d'une anse intestinale et une hémorragie cérébrale marquée.

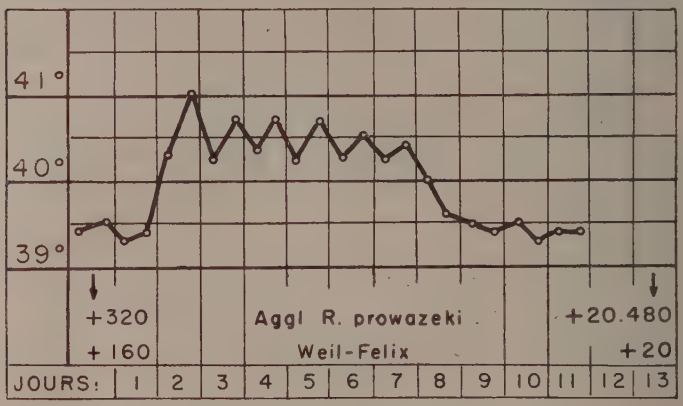


Fig. 6.

c) *Etude sérologique.* — Au début de l'expérience, l'agneau possédait déjà des anticorps, probablement hérités de sa mère. Les taux étaient de 1 : 320 pour *R. prowazeki*, à 1 : 80 pour *R. mooseri* et à 1 : 160 pour *R. conori*. A la mort de l'animal, son sérum agglutinait *R. prowazeki* à 1 : 5,120 et *R. mooseri* et *conori* à 1 : 640.

Avant l'inoculation, la réaction de Weil-Felix était à 1 : 160 pour Proteus OX19 et à 1 : 20 pour OXK et OX2. Elle était négative à la mort de l'agneau.

Au début de l'expérience, le sang de la mère agglutinait *R. prowazeki* à 1 : 640, et *R. mooseri* à 1 : 160, et *R. conori* à 1 : 320. Le Proteus OX19 était agglutiné à 1 : 160. Sauf quelques légères variations, les titres demeurèrent les mêmes durant toute la période d'observation.

d) *Essai d'infection des tiques.* — Cet essai effectué avec des nym-

phes d'*Amblyomma variegatum*, placées sur l'agneau 24 heures avant l'inoculation, demeura sans résultat. Le cobaye inoculé avec le broyat des nymphes gorgées ne présenta, en effet, ultérieurement aucune élévation de température.

5° *Souche humaine « CA ».*

a) *Inoculation de l'agneau.* — L'inoculation fut pratiquée chez un agneau de neuf jours. La fièvre débuta quelques heures après l'infection et dura sept jours (fig. 7).

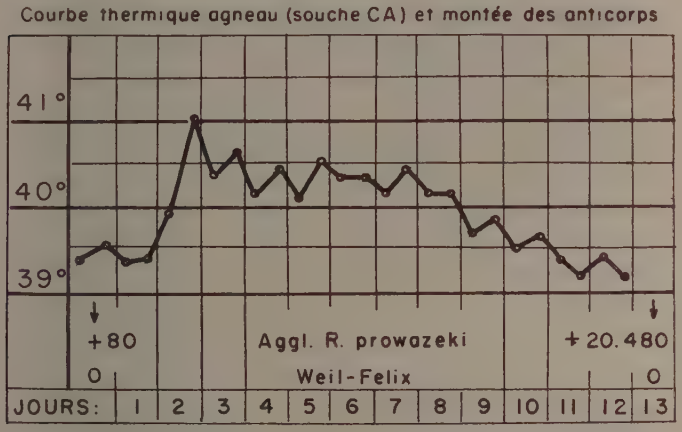


Fig. 7.

Les symptômes furent semblables à ceux précédemment décrits et disparurent avec le retour à la normale de la température.

b) *Recherche de l'infection latente.* — Elle fut effectuée au vingt-quatrième jour, six heures après l'injection du vaccin T. A. B. et elle fut répétée le lendemain avec deux échantillons de sang de l'agneau. Les deux cobayes utilisés ne réagirent pas à l'inoculation.

c) *Etude sérologique.* — Le taux agglutinant de *R. prowazeki* s'éleva nettement après l'inoculation : à 1 : 80 avant l'inoculation, il atteint le maximum de 1 : 20.480 au treizième jour. Le taux diminua ensuite jusqu'à 1 : 1.280 où il se maintint. Le taux d'agglutination de *R. mooseri* et de *R. conori* évolua de la même façon, en restant toutefois inférieur de deux à trois dilutions pour *R. mooseri* et d'une à deux dilutions pour *R. conori*.

Le Weil-Felix demeura négatif avant et après l'inoculation.

Le sérum de la brebis-mère, avant l'inoculation, agglutinait déjà *R. prowazeki* à 1 : 1.280 et *R. mooseri* et *R. conori* à 1 : 160. Ce taux resta constant durant toute la période d'observation.

d) *Essai d'infection des tiques.* — Des nymphes d'*Amblyomma varietum* furent placées sur l'animal deux jours avant l'inoculation, et incubées ensuite durant sept jours. Elles se montrèrent capables d'infecter les cobayes et les œufs. Les rickettsies étaient, par contre, invisibles dans les frottis des tiques.

6° *Agneau-témoin.*

Afin d'éviter toute fausse réaction imputable au matériel œuf utilisé pour l'inoculation des animaux, nous avons injecté aussi dans le péritoine d'un agneau nouveau-né une suspension de mem-

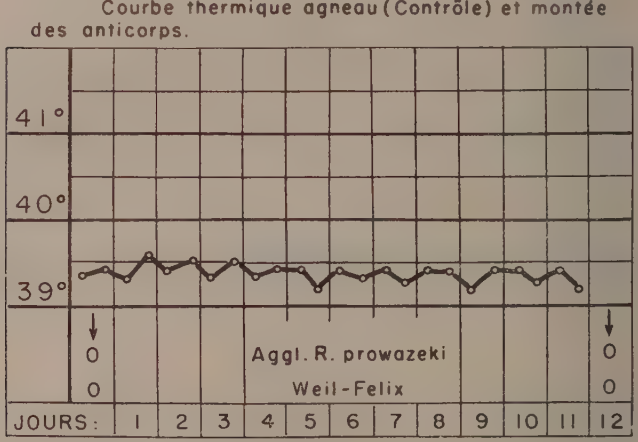


Fig. 8.

brane vitelline d'œuf normal, préparée dans les mêmes conditions que celles employées pour les autres agneaux. L'œuf était aussi du même âge.

Cet agneau fut utilisé à l'âge de cinq jours et il ne présenta aucune réaction fébrile (fig. 8).

Le titre agglutinant de son sérum fut constamment nul, avant et après l'inoculation-témoin.

7° *Souches* « Li_3 », « A_{22} » et « *Ghimbishu* ».

a) *Inoculation de moutons adultes.* — Nous avons utilisé trois moutons, auxquels nous avons injecté suivant la technique exposée plus haut, la souche de référence « Li_3 », la souche animale « A_{22} » et la souche « tique » « Ghimbishu ».

La réponse thermique des animaux à l'inoculation fut absolument nulle.

b) *Etude sérologique.* — *Le mouton* « Li_3 », présente une évolution complète de la courbe des anticorps spécifiques vis-à-vis de *R. prowazeki* en quarante-neuf jours. Le titre agglutinant était, en effet, avant l'inoculation à 1 : 1.280. Il atteignit 1 : 20.480 au treizième jour et il revint à 1 : 1.280 au quarante-neuvième jour.

Le mouton « A_{22} » agglutinait *R. prowazeki* à 1 : 320 avant l'inoculation. Ascension à 1 : 5.120 au onzième jour et chute à 1 : 160 au cinquante-sixième jour et à 1 : 80 au quatre-vingt-deuxième jour.

Le mouton « *Ghimbishu* » agglutinait *R. prowazeki* à 1 : 320 avant d'être inoculé. Au onzième jour après l'inoculation le taux est à 1 : 20.480 et il redescend à 1 : 640 au soixante-cinquième jour.

Chez les trois moutons l'agglutination de *R. mooseri* et de *R. conori* a suivi une courbe parallèle à celle de *R. prowazeki*, cependant inférieure de deux à trois dilutions pour *R. mooseri* et d'une à deux pour *R. conori*.

Les Weil-Felix des moutons « Li_3 » et « A_{22} » ont été constamment négatifs avant et après l'inoculation. Seul le mouton « Ghimbishu », qui agglutinait Proteus OX19 à 1 : 40 avant l'inoculation vit son taux monter à 1 : 1.280 au onzième jour. Ce taux diminua rapidement ensuite pour revenir au titre initial.

c) *Essai d'infection des tiques.* — Les nymphes d'*Amblyomma variegatum* placées sur chacun de ces moutons, un jour avant l'inoculation, ne s'infectèrent pas.

B. — Inoculation d'une génisse

La génisse fut inoculée avec la souche « tique » « Z_{104} » suivant la technique exposée plus haut. Bien qu'une grande quantité de rickettsies lui ait été injectée, elle n'accusa aucun trouble.

a) *Etude sérologique.* — Le taux d'agglutination vis-à-vis de *R. prowazeki* était de 1 : 80 avant l'inoculation. Il augmenta au cours des douze jours qui suivirent pour atteindre 1 : 40.960. Puis il

diminua rapidement et n'était plus qu'à 1 : 160 soixante-dix jours après l'inoculation.

Le taux d'agglutination vis-à-vis de *R. mooseri* et *R. conori* se maintint à deux à trois dilutions au-dessous des taux de *R. prowazeki*.

L'agglutination de Proteus OX19, négative avant l'inoculation, monta à 1 : 640 douze jours après l'inoculation et se négativa de nouveau au soixante-dixième jour. Les taux pour Proteus OXK et OX2 sont toujours restés très bas.

III. — Commentaires.

R. prowazeki inoculée par voie péritonéale est pathogène pour les agneaux, mais non pour les moutons adultes (notons cependant que le mouton adulte fait une pneumonie rickettsienne lorsqu'il est inoculé par voie trachéale, comme l'a montré Giroud (22)). Les souches que nous avons isolées se comportent de la même manière et cela prouve, une fois de plus, l'identité de nos souches avec *R. prowazeki*.

Nous avons montré également que les agneaux peuvent rester porteurs cérébraux de rickettsies (souche animale « M » et souche « tique » « ZA »). Ainsi les animaux domestiques apparemment sains d'où proviennent nos souches, étaient peut-être infectés dès leur plus jeune âge. On peut supposer que les rickettsies disparaissent du sang périphérique et se localisent dans les tissus. Si la résistance vient à faiblir pour une cause quelconque (dans notre cas longues marches et froid), les rickettsies réapparaissent dans le sang et peuvent alors infecter les tiques parasites.

Les résultats sérologiques obtenus avec les infections expérimentales confirment secondairement les critères que nous avions choisis dans la première et deuxième partie. On se souvient que nous avions considéré un taux d'agglutination de 1 : 1.280 comme la preuve d'une infection rickettsienne antérieure, or, chez tous les agneaux inoculés, l'agglutination est justement restée à ce niveau pendant les semaines qui ont suivi l'infection.

La montée des anticorps constatée chez la brebis-mère de l'agneau « Li » et la persistance ultérieure de ces anticorps, doivent pouvoir s'expliquer, soit par une réinfection, soit par la réactivation d'une infection inapparente, soit par une réaction anamnestique.

Les résultats des Weil-Felix chez les animaux inoculés coïncident avec ceux des animaux domestiques pris dans les conditions naturelles. Seule, la génisse agglutine le Proteus OX19 au même taux

que *R. prowazeki* ; chez les moutons, au contraire, on note un gros écart entre les résultats des deux réactions, à l'exception du mouton injecté avec la souche « Ghimbishu ». En ce qui concerne les deux agneaux, dont nous avons reconnu qu'ils étaient demeurés porteurs latents, ils ne réagissaient pas du tout avec le Proteus.

Nous avons montré que les tiques nourries sur les agneaux pendant la période fébrile, peuvent s'infecter alors que les tiques gorgées sur les adultes restent indemnes. Ces faits ne nous étonnent pas puisque nous avons déjà vu chez les lapins que l'infection des tiques est en rapport direct avec la gravité de l'infection.

IV. — Résumé.

1° Des agneaux nouveau-nés furent inoculés avec la souche « Li » de typhus épidémique, les souches « M » et « S » isolées d'animaux domestiques, la souche « CA » isolée d'un homme et la souche « ZA » provenant de tiques. Tous ont fait une période fébrile de sept à neuf jours.

2° Des moutons adultes furent inoculés avec la souche « Li_3 » de typhus épidémique classique, la souche « A_{22} » isolée d'un sang de mouton et la souche « tique » « Ghimbishu ». Aucun n'a présenté de signes pathologiques. Tous, cependant, ont réagi par une importante montée des anticorps.

3° Parmi les agneaux inoculés certains étaient encore porteurs de rickettsies plusieurs semaines après la fin de leur infection.

4° Une génisse inoculée avec la souche « Z_{10i} » provenant de tiques n'a présenté aucun signe pathologique.

5° Les réaction sérologiques des animaux infectés ont été suivies pendant plusieurs semaines et ont montré que les agneaux conservent leurs anticorps assez longtemps.

6° Les larves et les nymphes de tiques *Amblyomma variegatum* et *Amblyomma lepidum* se sont infectées sur les agneaux, jamais sur les moutons adultes ni sur la génisse.

Résumé et conclusions générales.

L'épidémiologie du typhus épidémique, malgré les travaux de Ch. Nicolle et de ses successeurs, est encore insuffisamment connue.

De nombreuses hypothèses ont été formulées sur le réservoir de virus de *R. prowazeki* pendant les périodes inter-épidémiques (Zinsser, Giroud, Bormann, Mooser, Blanc, Sparrow, Crocker, etc.)

Elles n'expliquent cependant pas tous les faits épidémiologiques et la conservation de *R. prowazeki* dans la nature.

Nous apportons dans notre travail les précisions suivantes :

1° 7 0/0 des Ethiopiens réagissent positivement vis-à-vis de *R. prowazeki* (enquête sérologique portant sur 545 sérums).

2° *Rickettsia prowazeki* est hébergée par les animaux domestiques. En effet :

a) Une enquête sérologique portant sur 649 animaux domesques (ovins, bovins et caprins) a montré que 17 0/0 d'entre eux réagissent positivement vis-à-vis de *R. prowazeki*.

b) Nous avons isolé trois souches de *R. prowazeki*. L'identification a été faite suivant les critères classiques : par les méthodes biologiques, les méthodes d'immunisation et de vaccination croisées et les réactions sérologiques.

3° *R. prowazeki* est hébergée par les tiques longirostres. En effet :

a) L'inoculation au cobaye de broyats d'*Amblyomma variegatum* et de *Hyalomma rufipes*, capturées sur des animaux domestiques, a permis l'isolement de cinq souches rickettsiennes, qui furent identifiées par les mêmes critères à *R. prowazeki*.

b) Des tiques longirostres, gorgées sur des lapins et des agneaux infectés par *R. prowazeki* classique et par nos souches, ont pu être contaminées au stade larvaire et nymphal et jamais au stade adulte. L'infection des tiques brévirostres n'a jamais réussi avec aucune des souches à part une exception avec *Rhipicephalus simus*.

4° La température d'incubation a une forte influence sur le développement des rickettsies chez les tiques. Il n'y a pas de développement au-dessous de 25° C.

5° Des poux nourris sur des animaux infectés ou inoculés suivant la technique de Weigl avec les souches isolées se comportent comme ceux inoculés par les souches classiques de *R. prowazeki*.

6° L'infection expérimentale d'ovins et de bovins a été réalisée au laboratoire avec quelques-unes des souches que nous avons isolées et des souches de *R. prowazeki* de référence. Nous avons trouvé des porteurs sains parmi les ovins.

7° Enfin une souche épidémique a été isolée deux fois à quatre jours d'intervalle chez une femme, en dehors de toute période fébrile.

L'ensemble de ces faits permet d'envisager le typhus épidémique comme une maladie qui n'est plus exclusivement une affection de l'homme et du pou. Les animaux domestiques et leurs tiques hébergent *R. prowazeki* et semblent constituer un des réservoirs de virus de la maladie.

Comme dans l'épidémiologie de la fièvre jaune on peut consi-

dérer qu'il existe, en pays tropical, deux cycles de transmission pour *R. prowazeki*.

1° Cycle animal domestique-tique-animal domestique.

2° Cycle homme-pou-homme.

La liaison entre les deux cycles serait faite par les tiques parasites accidentels de l'homme.

Bibliographie

1. Anderson (J. F.) et Goldberger (J.). — Collected Studies on Typhus. *Hyg. Lab. Bull.*, Washington D.C., 1912, 86.
2. Barikine (W.), Minervine (S.) et Kompanez (A.). — Le typhus exanthématique inapparent et son importance épidémiologique. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, 1930, **19**, 422.
3. Blanc (G.) et Baltazard (M.). — La longévité du virus de typhus murin dans les déjections de puces infectées. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1940, **33**, 25.
4. Blanc (G.) et Baltazard (M.). — II. Comportement du virus épidémique chez les puces (*Xenopsylla cheopis* et *Pulex irritans*). *Bull. Acad. Méd.*, 1940, **123**, 126.
5. Blanc (G.) et Baltazard (M.). — Typhus épidémique et puces. Nouveaux faits expérimentaux. *Bull. Acad. Méd.*, 1942, **126**, 144.
6. Blanc (G.) et Baltazard (M.). — Revue chronologique sur la transmission et la conservation naturelles des typhus. *Arch. Inst. Pasteur, Maroc*, 1944, **2**, 535.
7. Blanc (G.) et Baltazard (M.). — Recherches sur le mode de transmission du typhus. II. Le réservoir du virus naturel des typhus, les déjections d'ectoparasites infectés. *Arch. Inst. Pasteur, Maroc*, 1944, **2**, 659.
8. Bormann (v. F.). — Die in New York und Boston unter dem Namen Brill'sche Krankheit bekannten Fleckfieber-erkrankungen, und die Frage der Spätrückfälle beim klassischen Fleckfieber. *Zeitschr. fur Hyg. und Inf. Kr.*, 1952, **135**, 448.
9. Brill (N. E.). — An acute infectious disease of unknown origin. A clinical study based on 221 cases. *Amer. J. Med. Science*, 1910, **139**, 484.
10. Castaneda (M. R.). — The rickettsial diseases. Flea-borne and louse-borne typhus in Mexico. *Proc. 4th Inter. Congress Trop. Med. Malaria*, 1948, 408.
11. Castaneda (M. R.) et Zinnser (H.). — Studies on Typhus fevers. III. Studies of lice and bedbugs (Cimex lectularius) with Mexican Typhus fever virus. *J. Exp. Med.*, 1930, **52**, 661.
12. Charters (A. D.). — Tick typhus in Abyssinia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1946, **39**, 335.
13. Crocker (T. T.), Benett (B. L.), Jackson (E. B.), Snyder (M. J.), Smadel (J. E.), Gauld (R. L.) et Gordon (M. K.). — Siberian tick typhus. Relation of the russian strains to *Rickettsia prowazeki*. *Publ. Health Reports*, 1950, **65**, 12, 383.
14. Dyer (R. E.). — Effect of flea passage on epidemic typhus virus. *Publ. Health Reports*, 1934, **49**, 224.

15. Freeman (G.), Castiello Sologuren (F.) et Espinosa (H.). — Typhus fever in Peru : A study of epidemiology by means of complement fixation. *Amer. J. Trop. Med.*, 1949, **29**, 63.
16. Freeman (G.), Varela (G.), Plotz (H.) et Ortiz Mariotte (C.). — Typhus fever in Mexico : A study of epidemiology by means of complement fixation. *Amer. J. Trop. Med.*, 1949, **29**, 63.
17. Fuller (H. S.), Murray (E. S.) et Snyder (J. C.). — Studies of human body lice, Pediculus humanus corporis. A method for feeding lice through a membrane and experimental infection with *Rickettsia prowazeki*, *Rickettsia mooseri* and *Borrelia novyi*. *Publ. Health Reports*, 1949, **64**, 1287.
18. Gear (J.), Wolstenholme (B.), Harwin (R.) et Stakes (F. H.). Brill's disease : Its occurence in South Africa. *South African Med. J.*, 1952, **26**, 28, 566.
19. Giordano (M.). — Un sguardo alle attuali condizioni sanitarie dell' Eritrea. *Rev. Parasit.*, Habana, 1936, **2**, 355.
20. Giroud (P.). — Recherches des cas humains inapparents de typhus dans les foyers du bled et dans une petite ville de l'intérieur de la Tunisie en 1935. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, 1936, **25**, 74.
21. Giroud (P.). — Conditions favorisant l'éclosion des épidémies de typhus. Conservation du virus dans les périodes inter-épidémiques. *Bull. Off. Intern. d'Hyg. Publ.*, 1937, **29**, 4, 715.
22. Giroud (P.). — L'infection du poumon de mouton avec du typhus historique. *C. R. Soc. Biol.*, Séance du 24 mars 1945, **139**, 280.
23. Giroud (P.). — La conservation du virus typhique exanthématique : Les maladies inapparentes, les maladies latentes. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1946, **39**, 407.
24. Giroud (P.). — Communication personnelle.
25. Giroud (P.), Boyer (J.) et Vargues (R.). — Les rickettsioses latentes. Déductions épidémiologiques et prophylactiques. *Paris Méd.*, 1950, 413.
26. Giroud (P.), Boyer (J.) et Vargues (R.). — A propos de quelques cas de typhus exanthématique survenus chez des sujets non parasités. *Presse Méd.*, 1950, **153**, 334.
27. Giroud (P.), Boyer (J.), Corre-Hurst (L.), Sapin-Jaloustre (H.) et Gaillard (J. A.). — La latence dans le typhus exanthématique. *Ann. Médecine*, 1952, **53**, 19.
28. Giroud (P.), Ceccaldi (J.) et Roger (F.). — Comportement sérologique vis-à-vis des rickettsioses de l'homme et de quelques animaux domestiques au Moyen-Congo. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 62.
29. Giroud (P.) et Gaillard (J. A.). — Peut-on différencier les divers types de rickettsies par simple inoculation à l'animal et à l'œuf ? *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, **45**, 763.
30. Giroud (P.), Gaillard (J. A.) et Roger (F.). — Les mutants au cours des rickettsioses expérimentales : Évolution vers les caractères murins de souches sélectionnées de *Rickettsia conori*. *C. R. Acad. Sc.*, 1952, **235**, 988.
31. Giroud (P.) et Giroud (M. L.). — Agglutination des rickettsies, test de séroprotection et réaction d'hypersensitivité. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1944, **37**, 84.
32. Giroud (P.) et Jadin (J.). — Comportement des animaux domestiques au Ruanda-Urundi. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 866.

33. Giroud (P.) et Le Gac (P.). — Rôle et importance épidémiologique des formes latentes du typhus historique. *Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1948, **11**, 9-10, 291.

34. Giroud (P.) et Le Gac (P.). — Parenté sérologique entre la fièvre boutonneuse et le typhus épidémique. *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 436.

35. Giroud (P.), Le Gac (P.), Brizard (H.) et Laurent (C.). — Comportement des sérums de divers animaux domestiques, de l'Oubangui-Chari, vis-à-vis de l'antigène épidémique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, **45**, 313.

36. Giroud (P.), Le Gac (P.) et Roger (F.). — Au sujet des rickettsies du groupe boutonneux-pourpré et de l'agent du typhus à tiques de Sibérie. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 866.

37. Giroud (P.), Pfister (R.), Ridet (J.) et Roger (F.). — Ce que l'on peut conclure de constatations sérologiques faites vis-à-vis des rickettsioses sur des Africains et des animaux domestiques en Haute-Volta (A. E. F.). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 650.

38. Kohls (G. M.). — The Rickettsial Diseases of Man. A Symposium on the Rickettsial Diseases of Man (Amer. Assoc. for the Advancement of Science, Washington D. C.), 1946, 83.

39. Korshunova (O. S.). — Etiologiia kleshchevogo sypnogo tifa v Krasnoyarskom Kraye. *Zhur. Microbiologii, Epidemiologii i Immunologii*, 1943, 1-2, 59.

40. Kostrzewski (J.). — Obraz Kliniczny nawratow duru wysypkovego *Pol. Tyg. Lek.*, 1956, **11**, 721.

41. Liu (W. T.). — Isolation of murine typhus rickettsia from rats, rat-fleas and body-lice of patients during an epidemic in a poor house. *Chinese Med. J.*, 1943, **62**, 6.

42. Maxcy (K. F.). — An epidemiological study of endemic typhus (Brill's disease) in the south-eastern U. S. A., with special reference to its mode of transmission. *Publ. Health Reports*, 1926, **41**, 2967.

43. Mooser (H.). — Experimente zur Frage der epidemiologischen Bedeutung inapparenter Infektionen beim Fleckfieber. *Schw. Zeitschr. für Pathol. und Bakteriol.*, 1941, **4**, 1.

44. Mooser (H.). — Die Beziehung des murinen Fleckfiebers zum klassischen Fleckfieber. *Acta Tropica*, Supplementum, 1945, **4**, 87.

45. Mooser (H.) et Dummer (C.). — Experimental transmission of endemic typhus of the south-eastern Atlantic States, by the body louse. *J. Inf. Diseases*, 1930, **46**, 170.

46. Mooser (H.) et Dummer (C.). — On the relationship of the organisms in the tunica vaginalis of animals inoculated with Mexican typhus to Rickettsia prowazeki and to the causative agent of that disease. *J. Exp. Med.*, 1930, **51**, 189.

47. Mooser (H.), Varela (G.) et Pilz (H.). — Experiments on the conversion of typhus strains. *J. Exp. Med.*, 1934, **59**, 137.

48. Mosing (H.). — Le typhus épidémique en Pologne. *Off. Inter. Hyg. Publ.*, 1938, **30**, 1715.

49. Murray (E. S.), Psorn (T.), Djakovic (P.), Sielski (S.), Broz (V.), Ljupsa (F.), Gaon (J.), Palevic (R.) et Snyder (J. C.). — Brill's disease. IV. Study on 26 cases in Yougoslavia. *Amer. J. Publ. Health*, 1951, **41**, 1359.

50. Murray (E. S.) et Snyder (J. C.). — Brill's disease. II. Etiology. *Amer. J. Hyg.*, 1951, **53**, 22.
51. Nicolle (Ch.) et Giroud (P.). — L'observation des épidémies tunisiennes des typhus, historique et murin, et l'étude de leur virus montrent que ces deux maladies sont étrangères l'une à l'autre. *C. R. des Séances de l'Acad. des Sciences*, 1934, **199**, 1553.
52. Nicolle (Ch.) et Laigret (J.). — Vaccination contre le typhus exanthématique à l'aide du virus typhique vivant desséché et enrobé. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, 1936, **25**, 40.
53. Nicolle (Ch.) et Lebailly (Ch.). — Les infections expérimentales inapparentes. Exemples tirés de l'étude du typhus exanthématique. *C. R. Acad. Sc.*, 1919, **168**, 800.
54. Pinkerton (H.). — The Rickettsial Diseases of Man. A Symposium on the Rickettsial Diseases of Man (Amer. Assoc. for the Advancement of Science, Washington D. C.), 1946, 64.
55. Pletsity (D. F.). — Novye dannye o kleschchevom tife. *Zhur. Microbiologii, Epidemiologii i Immunologii*, 1947, **4**, 46.
56. Sforza (M.) . — Dermotifo in Eritrea (Identificazione dei virus storico, murino e da zecche). *Boll. Soc. Ital. Med. Ig. Trop.* (Sez. Eritrea) 1947, **7**, 430.
57. Silva-Goytia (R.). — Rickettsias en México. *Medicina Rev. Mexicana*, 1952, **32**, 1.
58. Silva-Goytia (R.) et Elizando (A.). — Estudios sobre fiebre manchada en México. *Medicina Rev. Mexicana*, 1953, **33**, 76.
59. Smith (C. N.) et Eddy (G. W.). — Techniques for rearing and handling body lice, oriental rat fleas and cat fleas. *Bull. Wrld Health Org.*, 1954, **10**, 127.
60. Sparrow (H.). — Les preuves de l'immunisation croisée entre deux virus typhiques : virus historique européen et virus murin mexicain. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, 1933, **22**, 21.
61. Sparrow (H.). — Abondance des rickettsies du typhus murin cultivées dans les poux. *Rev. d'Immun.*, 1939, **5**, 462.
62. Starrow (H.). — Abondance des rickettsies du typhus murin cultivées dans les poux. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, 1940, **29**, 350.
63. Starzyk (J.). — Travaux de recherches. Vitalité, virulence et pouvoir immunisant de *R. prowazeki* conservés en dehors de l'organisme du pou. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, 1938, **27**, 263.
64. Weigl (R.). — Untersuchungen und Experimente an Fleckfieberläusen. Technik der Rickettsiaforschung. *Beitrag z. Klin. der. Infektionskrankheiten*, 1920, **8**, 353.
65. Weyer (F.). — Das Problem der Brillschen Krankheit im Licht neuer Beobachtungen und Forschungsergebnisse. *Z. für Trop. Med. und Paras.*, 1952, **3**, 417.
66. Weyer (F.). — Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Rickettsienarten in der Kleiderlaus. *Acta Tropica*, 1954, **11**, 193.
67. Willsch (G.). — Spätrezidive nach Fleckfieber. *Med. Klin.*, 1952, **9**, 273.
68. Zinsser (H.). — Varieties of typhus virus and the epidemiology of the American form of European typhus fever (Brill's Disease). *Amer. J. Hyg.*, 1934, **20**, 513.
69. Zinsser (H.). — Sur la maladie de Brill et le réservoir interépidémique du typhus classique. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, 1934, **23**, 149.

70. Zinsser (H.) et Castaneda (M. R.). — Studies on typhus fever. VIII. Ticks as possible vectors of the disease from animal to men. *J. Exp. Med.*, 1931, **44**, 11.

71. Zinsser (H.) et Castaneda (M. R.). — On the isolation from a case of Brill's disease of a strain resembling the European type. *New England J. Med.*, 1933, **209** B, 815.

Discussion.

P. Giroud. — La thèse que j'ai eu l'honneur de vous présenter est particulièrement importante puisqu'elle ajoute une connaissance nouvelle au destin du virus du typhus épidémique, du typhus de l'Histoire comme l'appelait mon maître Charles Nicolle.

Ici même, nous vous avons déjà rapporté, en collaboration avec mes chers amis Le Gac et Jadin, le rôle de l'homme dans la pérennité de ce virus. Après des discussions qui se sont poursuivies pendant 10 années, cette conception, unissant l'hypothèse des résurgences de typhus de Zinsser et la constatation certaine des maladies à incubation prolongée, est actuellement admise partout et sans discussion.

Au cours des épidémies, le cycle homme-pou-homme de Nicolle est le seul type de développement épidémique de cette affection. Dans les périodes interépidémiques si, dans certaines conditions, le virus peut passer des déjections sèches du pou à l'homme, on le retrouve surtout réapparaissant chez des sujets ayant fait dans leur jeunesse des infections typhiques ou ayant été seulement en contact avec des typhiques sans avoir présenté de symptômes.

Vous vous souvenez aussi que notre Président, le Médecin Général Sicé, m'avait envoyé en mission en Afrique Equatoriale en 1949-1950. Nous avions à ce moment déjà constaté sur des animaux domestiques des taux élevés d'agglutinines vis-à-vis du typhus épidémique. Nous avions revu ces faits avec Le Gac en Oubangui et Jadin au Ruanda-Urundi et, dans ses analyses, Megaw, du *Tropical Diseases Bulletin*, ne manquait jamais de dire que nos antigènes devaient être bien mauvais puisqu'ils décelaient chez les animaux domestiques des anticorps vis-à-vis du typhus épidémique. Nous avions tort d'avoir raison.

En 1952, la Direction de l'Institut Pasteur me demandait de passer par Addis-Abéba. J'y rencontrais Mme Reiss-Gutfreund, responsable de la fabrication du vaccin antityphique. Elle a profité d'une enquête faite sur la fièvre Q pour tester des sérums et tenter d'isoler des souches.

Elle les a tout d'abord isolées du caillot sanguin d'ovins ou de caprins. La technique d'inoculation du caillot que nous utilisons

depuis 1934 a une grande importance car elle permet d'éliminer complètement les anticorps. D'autre part, le fait d'utiliser un caillot gelé est aussi très important. Il y a bien longtemps que nous avons vu que nos contrôles bactériens s'avérant négatifs avec les produits qui venaient d'être prélevés, devenaient positifs lorsqu'ils avaient été gelés pendant un certain temps. La rupture des cellules phagocytaires et la libération des éléments virulents permettent ainsi la mise en évidence d'éléments qui passeraient inaperçus si les produits étaient cultivés sans gel préalable. Depuis de nombreuses années, nous utilisons dans notre service le double contrôle avant et après le gel. Le premier contrôle peut être négatif et le deuxième positif. C'est ce dernier seul qui compte.

Les souches isolées, soit des ovins, soit des caprins ou de leurs tiques, nous ont été apportées à Paris, le plus souvent sous forme de culture œuf desséchée. Comme nous avons pu le contrôler, ces souches provoquent la maladie fébrile du cobaye après une incubation comme celle du typhus épidémique. Elles ne provoquent pas d'orchite du cobaye. Les cobayes saignés au 15e-20e jour de leur maladie, répondent sur la souche épidémique et seulement sur elle. Ces souches, du simple point de vue sérologique, se comportent comme des souches épidémiques car il n'y a aucune réaction sur la boutonneuse, ni sur le typhus murin, ni sur la fièvre Q.

Nous avons aussi contrôlé la souche sur souris. Ce test est pour nous particulièrement intéressant car il permet la dissociation des souches épidémique et murine lorsqu'on utilise le même volume de suspension de rickettsies. Les deux souches épidémique et murine cultivent lorsqu'elles sont inoculées par voie nasale à la souris, mais seule la souche murine est pathogène lorsqu'elle est inoculée par voie péritonéale.

La souche murine inoculée dans le péritoine cultive et se développe localement. Elle finit toujours par tuer la souris. La souche épidémique, au contraire, ne tue la souris que lorsque celle-ci reçoit de grosses doses de virus. Il s'agit d'une véritable intoxication. La mort survient dans ces conditions dans les 24 ou 48 heures.

Les souches isolées sont donc des souches de typhus épidémique.

Ce comportement est peut-être la caractéristique de l'Ethiopie ou le virus typhique en Ethiopie continue-t-il à se comporter comme dans le monde des premiers âges ? Dans la conception nicollienne, les rickettsies étaient d'abord des parasites des tiques et ce n'est que leur adaptation à différents vecteurs au cours des âges qui a dissocié les divers types.

C'est ainsi qu'à travers ce travail, on voit se modifier nos conceptions de la conservation du virus épidémique. Celui-ci est prouvé

sur les animaux domestiques par son isolement, non seulement du sang de ces animaux, mais aussi de leurs tiques.

A côté du cycle homme-pou-homme, il existe un cycle animal domestique-tique-animal domestique.

La liaison est facile pour ceux qui connaissent la case africaine rassemblant pour la nuit les jeunes animaux et les hommes.

RAPPORT DE LA DEUXIÈME CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LA LUTTE CONTRE LE PIAN (*)

Avant-propos.

La deuxième Conférence internationale sur la lutte contre le pian, à laquelle ont assisté 53 participants venant de 30 pays, s'est déroulée, du 10 au 24 novembre 1955, à Enugu, Région orientale, Nigeria.

Les travaux de la Conférence ont été ouverts par S. E. M. C. J. Mayne, C. M. G., Officer Administering the Government, Région orientale, Nigeria, qui, en adressant des souhaits de bienvenue aux participants, a retracé l'histoire des services médicaux dans la Nigeria.

Une allocution de bienvenue a été prononcée par le docteur the Hon. M. I. Okpara, Ministre de la Santé, qui a souligné que la lutte contre les maladies endémiques n'était qu'un aspect de la politique sanitaire générale. La lutte contre le pian n'est qu'un moyen d'atteindre une certaine fin. Dans cette lutte, les enquêtes de contrôle sont plus importantes que l'enquête initiale de prospection et de traitement et leur intégration rationnelle dans une structure sanitaire permanente renforcée présente encore plus d'importance.

Le professeur F. J. C. Cambournac, Directeur du Bureau régiona de l'OMS pour l'Afrique, a rendu hommage aux précurseurs de la lutte systématique contre le pian et de l'hygiène rurale dans les régions tropicales, et a déclaré que l'un des objectifs de l'OMS est d'encourager la réalisation de campagnes de masse afin que, dans

(*) Rapport publié avec la contribution de l'Organisation Mondiale de la Santé.

le monde entier, cette tréponématose cesse de poser un problème de santé publique. Pour le continent africain, il faut un vaste plan coordonné.

* * *

Les personnes suivantes ont été élues membres du Bureau : le docteur J. L. McLetchie, O. B. E. (Président) ; le Médecin-Général M. A. Vaucel et le professeur M. Soetopo (Vice-Présidents). Il a été institué un Comité de Rédaction composé des personnes suivantes : le docteur E. Grin (Président), le Médecin-Colonel A. J. Lotte, et le docteur R. R. Willcox (Secrétaire).

Un Président et deux Rapporteurs de séance ont été élus chaque jour (*).

Au cours des délibérations, deux groupes de travail ont été désignés, l'un chargé d'examiner la nomenclature scientifique inter-

(*) 11 novembre :
Docteur E. I. Grin (Président).
Médecin-Capitaine J. Ridet.
Docteur L. Verrier.

12 novembre :
Médecin-Général P. Richet (Président).
Médecin-Capitaine J. Ridet.
Docteur L. Verrier.

14 novembre :
Docteur H. T. Chaglassian (Président).
Docteur G. E. Samamé.
Docteur R. Wasito.

15 novembre :
Docteur E. Petrus (Président).
Docteur F. S. da Cruz Ferreira.
Docteur J. S. Meredith.

16 novembre :
Docteur J. C. Hume (Président).
Docteur J. H. Gerber.
Docteur D. R. Nicol.

18 novembre :
Médecin-Colonel R. Beaudiment (Président).
Docteur J. L. M. de Beaux.
Docteur A. Zahra.

19 novembre :
Docteur L. Verrier (Président).
Médecin-Commandant C. A. L. Boidart.
Docteur D. Scott.

21 novembre :
Professeur Prates (Président).
Docteur D. R. Huggins.
Médecin-Colonel A. Lorre.

22 novembre :
Docteur P. A. J. Limbos (Président).
Docteur E. Bendel.
Docteur A. Dadi Tjokrodipo.

23 novembre :
Docteur A. H. Cruz (Co-Président).
Professeur M. Soetopo (Co-Président).
Docteur N. Campbell.
Docteur H. Soedarsono.

24 novembre :
Docteur J. L. McLetchie (Président).
Docteur M. A. Fawkes.
Docteur J. P. Murray.

nationale des lésions pianiques et l'autre de considérer un glossaire des termes employés dans les campagnes contre le pian. Les membres du premier groupe de travail étaient les suivants : le docteur J. C. Hume (Président) ; le professeur H. T. Chaglassian ; le docteur D. R. Huggins ; le Médecin-Capitaine J. Ridet ; le professeur M. Soetopo et le docteur C. J. Hackett (Secrétaire) ; les membres du deuxième groupe étaient les suivants : le docteur G. E. Samamé (Président) ; le docteur A. H. Cruz ; le docteur P. A. J. Limbos, le docteur L. Verrier ; le docteur A. Yahra et le docteur K. Sinclair-Loutit (Secrétaire).

Les séances ont eu lieu dans la « House of Assembly », Enugu, aimablement prêtée par le Gouvernement de la Nigeria occidentale. La conférence a tenu en tout 17 réunions et a consacré trois journées à des visites sur le terrain (voir Annexe 1).

Au cours de ses travaux et, lors de l'établissement de son rapport, la Conférence a suivi, dans l'ensemble, la marche proposée dans l'ordre du jour qu'elle s'était fixé et qui mettait l'accent sur les considérations pratiques de santé publique du point de vue des administrations sanitaires locales, nationales et internationales. Mention particulière a été faite de l'écologie des tréponématoses endémiques, des principes techniques de la lutte contre le pian et de l'élaboration de plans de campagne contre le pian, ainsi que du rôle important que peuvent jouer les campagnes contre les maladies endémiques ou autres dans le renforcement des services sanitaires ruraux.

D'autre part, on s'est efforcé, dans la rédaction du rapport de la Conférence, de ne pas reprendre sans nécessité l'acquit resté valable des précédentes réunions techniques internationales consacrées à la lutte contre les tréponématoses. On a également voulu éviter d'inclure un luxe de détails techniques puisés dans la documentation annexe mise à la disposition de la Conférence ; ce souci a paru d'autant plus justifié qu'il y avait lieu d'espérer que l'OMS pourrait publier cette documentation dans le cours de 1956, étant donné l'utilité qu'elle pourrait présenter pour les administrations sanitaires, le personnel de la santé publique et d'autres personnes qui s'intéressent à l'élimination des tréponématoses endémiques et encouragent l'activité sanitaire rurale dans les régions sous-développées.

Le rapport de la Conférence a été établi par le Comité de Rédaction et approuvé par les participants. Le résumé et les conclusions (voir p. 1062) ont été unanimement adoptés par la Conférence.

Le 25 novembre 1955, la Conférence a été déclarée close par son Président, le docteur J. L. McLetchie, après des allocutions prononcées par le Ministre de la Santé et le Ministre de la Prévoyance sociale.

1. — Considérations générales.

Près de quatre années se sont écoulées depuis que le premier Symposium international sur la lutte contre le pian a eu lieu à Bangkok en 1952 (1). Ce symposium a fourni des renseignements précieux au personnel sanitaire qui lutte contre le pian dans le monde entier. Pour que tous les aspects essentiels qui peuvent contribuer au succès d'un programme de lutte contre le pian reçoivent l'attention nécessaire, on a considéré, à l'époque, que l'ensemble des activités se décompose en cinq phases, à savoir : 1) définition de l'étendue et de la nature du problème (2), (3), (4), (5) ; 2) développement des plans d'opérations ; 3) démonstrations, enquêtes et formation technique ; 4) phase d'expansion et 5) phase de consolidation (12). On s'est ensuite efforcé de définir dans leurs grandes lignes les méthodes de lutte (6), (7), (8), y compris les principes de la pénicillino-thérapie (9), (10), (11) l'intégration des programmes antipianiques dans les services sanitaires permanents (13), (14) et le rôle des organisations internationales (15), (16). On a souligné la nécessité d'envisager la question du point de vue de la santé publique plutôt que de la clinique ; nombreuses sont les idées examinées au cours de la réunion de Bangkok qui sont désormais admises de façon générale. Dès 1949, la troisième session du Comité d'experts de l'OMS pour les Maladies vénériennes et les Tréponématoses (17) avait adressé à l'OMS certaines recommandations relatives à la lutte de masse contre les tréponématoses, qui avaient été rapidement mises en pratique. L'expérience pratique obtenue grâce à la réalisation de ces projets a été communiquée au Symposium de Bangkok. Se fondant sur les considérations développées au cours de cette réunion, ainsi que sur les autres données qu'il a pu puiser à diverses sources, le Comité d'experts de l'OMS pour les Maladies vénériennes et les Tréponématoses, tenant en 1952 (29) sa quatrième session, a défini une série de principes, notamment de caractère épidémiologique, destinés à guider la réalisation des campagnes de masse contre les tréponématoses endémiques.

Depuis quelques années, des millions de personnes ont été traitées par la pénicilline, au cours de campagnes de masse contre les tréponématoses organisées par différents gouvernements avec une assistance internationale fournie par l'OMS et le FISE. La Conférence d'Enugu donnait donc l'occasion de passer en revue la vaste somme actuelle de connaissances pratiques relatives aux techniques des campagnes de masse, et d'évaluer les méthodes médicales et administratives aujourd'hui appliquées. Il est désormais possible de donner une

définition plus précise des principes qui s'appliquent à peu près à toutes les phases de la lutte contre le pian. Ainsi, la Conférence a pu examiner ces divers faits nouveaux intéressant la lutte antipianique et signaler également les analogies qui existent entre le pian et les autres tréponématoses endémiques, notamment la syphilis endémique non vénérienne, du point de vue de l'épidémiologie et des efforts à faire pour les combattre.

2. — Ecologie des tréponématoses endémiques.

Dans les régions rurales de la zone tropicale vivent environ 400 millions de personnes, dont approximativement la moitié sont exposées à un moment ou à un autre de leur vie aux tréponématoses endémiques et particulièrement au pian. La Conférence a remarqué que les administrations sanitaires qui participent à la campagne internationale contre les tréponématoses (fig. 1) ont déjà examiné 50 millions de ces personnes. Plus de 15 millions d'entre elles ont soit été traitées par la pénicilline, lorsqu'elles présentaient des manifestations cliniques, soit reçu des injections préventives quand il s'agissait de cas latents ou de contacts. On a donc commencé à tarir ce vaste réservoir d'infection, mais ce n'est qu'après de nombreuses années de dur travail qu'on atteindra l'objectif final : l'élimination générale des tréponématoses endémiques en tant que problème de santé publique.

La syphilis et le pian endémiques atteignent les éléments jeunes de la population ; 75 0/0 des cas nouveaux intéressent des sujets âgés de moins de 15 ans. Ces deux infections présentent des relations étroites en ce qui concerne l'épidémiologie, la clinique, l'immunologie et la réponse au traitement (27), (54). Cependant elles présentent des caractéristiques particulières, qui peuvent provenir en partie du milieu. Quoi qu'il en soit les analogies épidémiologiques entre les tréponématoses endémiques appellent des méthodes de lutte très semblables. Dans de vastes zones d'endémicité, la fréquence variable du pian est due aux conditions économiques et sociales différentes qui se reflètent dans le domaine de l'hygiène.

Selon certains calculs, il existe dans le monde 50 millions de cas de pian et le nombre des contacts familiaux, ou autres, réceptifs à l'infection, est encore plus élevé. Malheureusement, on ne dispose, en général, de chiffres précis sur la prévalence du pian que dans les zones où des campagnes ont été entreprises et où l'on a examiné d'importantes fractions de la population. En effet, pour des raisons évidentes, on ne peut déterminer l'étendue du problème avec exactitude si on utilise les éléments statistiques fournis par les dispensaires

ruraux ou les centres sanitaires fixes (cas cliniques chroniques ou aigus). Il ressort toutefois des données de l'expérience que l'importance réelle de l'infection pianique dans la collectivité rurale est de dix à trente fois plus élevée qu'il n'apparaît d'après les statistiques de ces services.

La syphilis endémique — que contractent les enfants, en dehors de tout contact vénérien — est beaucoup plus répandue qu'il n'a été généralement reconnu jusqu'à présent. Elle porte des noms divers (béjel (18), balash (19), njovera (20), dichuchwa (21), etc.) et se rencontre dans toutes les régions de l'OMS sauf une. L'Afrique, principal réservoir de pian dans le monde (estimé à environ 25 millions de cas), constitue également un large réservoir de syphilis endémique (voir fig. 1) (63). Cette maladie a été récemment signalée dans le Territoire français du Niger (25), en Gambie (24), dans la Nigeria septentrionale (26), en Afrique méridionale et orientale (22), et au Soudan (23), (35).

En ce qui concerne la pinta, on ne dispose d'aucun renseignement nouveau indiquant que cette tréponématose ait été détectée en dehors du Nouveau Monde.

La question des effets des tréponématoses endémiques sur le système nerveux central et sur l'appareil cardiovasculaire fait l'objet de nombreuses discussions depuis bien des années. Aucun effet de cette nature n'a été mis en évidence dans le cas du pian, mais l'incertitude règne à cet égard pour ce qui est de la pinta et l'on ignore encore dans quelle mesure ce phénomène est une manifestation fréquente de la syphilis endémique. Il faudra poursuivre les recherches.

En ce qui concerne le pian, des renseignements récents provenant du Libéria (49) et de la Nigeria (109) semblent indiquer que certains types de contracture des fléchisseurs des doigts — dont les conséquences sont importantes sur le plan économique — peuvent trouver leur origine dans cette infection à tréponèmes. Cependant, des études complémentaires et des confirmations venues d'autres régions sont encore nécessaires.

La Conférence a estimé souhaitable que l'OMS recueille encore des données sur la nature, l'étendue, l'épidémiologie et la biologie de toutes les tréponématoses endémiques (45), (88), (110). Il est universellement admis que les tréponématoses endémiques sont transmises par contact direct et peut-être aussi indirect (41), (84), (102). En outre, on reconnaît, de façon générale, l'importance des cas latents en tant que source de lésions contagieuses pendant les rechutes (99). Cependant, les facteurs essentiels de la transmission directe ne sont pas encore connus avec précision et il existe plusieurs agents possibles de transmission indirecte (par exemple le sol, les

Fig. 1. — Répartition géographique des tréponématoses non vénériennes et des projets de lutte exécutés avec l'aide internationale.

mouches) qui appellent d'autres éclaircissements. L'OMS pourrait donc encourager des enquêtes sur les facteurs essentiels du mécanisme de la transmission du pian et d'autres tréponématoses endémiques, l'objectif ultime étant d'arrêter cette transmission.

Du point de vue épidémiologique et clinique, les tréponématoses comprennent la syphilis, le pian et la pinta, soit sporadiques (transmission vénérienne), soit endémiques (transmission non vénérienne). Certains résultats de laboratoire confirment ce point de vue. L'International Treponematosis Laboratory Center de la Johns Hopkins University (Baltimore, Maryland, Etats-Unis) a signalé (103) des différences biologiques entre des souches d'agents de la syphilis vénérienne, de la syphilis endémique et du pian, isolées au cours de la réalisation de projets de lutte contre les tréponématoses en diverses parties du monde. Toutefois, les limitations de la technique et le fait que, sur ces problèmes de base, les enquêtes sont nécessairement longues, n'ont permis, jusqu'à présent, d'étudier que certains aspects de la biologie fondamentale de ce grand groupe de maladies. D'autre part, on n'est pas parvenu avec un plein succès à isoler *Treponema carateum in vivo*, chez l'animal expérimentalement inoculé. Il se dégage néanmoins un tableau qui diffère, par certains traits importants, de celui qu'on aurait pu dresser, ne serait-ce qu'il y a dix ou vingt ans. Cette réorientation rapproche les maladies à tréponèmes des autres processus infectieux et révèle une économie générale analogue à celle d'autres groupes d'infections auxquels on a pu appliquer, depuis un certain temps, des méthodes qui permettent d'accumuler des connaissances.

On a noté l'éventualité de la publication prochaine d'une monographie (103) très complète ayant trait aux études d'avant-garde réalisées à l'International Treponematosis Laboratory Center. Il a été reconnu que cette monographie mériterait d'être largement diffusée parmi les épidémiologistes et les hommes de laboratoire en général, ainsi que parmi les agents chargés de la lutte contre les tréponématoses et le personnel de santé publique du monde entier. Les nouvelles connaissances en ce domaine ont été exposées à la Conférence : on en trouvera ci-dessous un aperçu et un résumé.

Les tréponèmes prélevés sur des sujets présentant des syndromes tréponémiques se comportent en général de façon analogue lorsqu'ils se développent chez des hôtes expérimentaux. Il suffit d'une invasion relativement peu importante, parfois même d'un seul tréponème, pour produire l'infection. La multiplication suit ordinairement un rythme régulier bien que relativement lent. Des lésions macroscopiques sont produites par le foisonnement des tréponèmes. La réaction d'immunité de l'hôte est analogue, dans ses caractères

essentiels, à celle qui se produit pour d'autres maladies infectieuses : elle apparaît peu après le début de l'infection, s'intensifie lentement jusqu'au point où elle devient utile à l'hôte, mais reste souvent incapable de le débarrasser complètement du tréponème envahisseur. L'équilibre qui s'établit entre l'hôte et le parasite peut se situer dans des limites extrêmement étroites.

Des facteurs étrangers viennent exercer leur influence sur cet équilibre. Certains d'entre eux, comme la température, tiennent au milieu naturel ; d'autres, comme les antibiotiques, peuvent être interposés de façon artificielle, entre le parasite et l'hôte. Le pouvoir d'adaptation du tréponème est moins bien connu. Ce n'est donc pas sans de grandes précautions que l'on peut supposer que, si des moyens artificiels ont fait pencher la balance en faveur de l'hôte, il en sera ainsi pendant de longues périodes ; il faut également prendre garde aux mutations dont le germe pourrait être capable. L'étude des traits cliniques et épidémiologiques des divers syndromes tréponémiques reconnus fait penser qu'il existe des mécanismes d'adaptation à la fois chez le parasite et chez l'hôte.

L'action réciproque du parasite et de l'hôte, poursuivie depuis des siècles dans des situations qui diffèrent par leurs caractéristiques physiques et écologiques, a provoqué des changements non seulement chez l'hôte humain, si légers et si difficiles à mesurer que soient ces changements, mais aussi chez le tréponème.

En utilisant un certain nombre de critères, on a classé selon les trois catégories suivantes des souches de tréponèmes isolées en diverses parties du monde : le *type S* comprenant la plupart mais non pas la totalité des souches prélevées sur des malades présentant le syndrome classique de la syphilis d'origine vénérienne ; le *type Y* comprenant la plupart, mais non la totalité des souches prélevées sur les malades présentant le syndrome classique du pian ; le *type M* qui, selon les caractéristiques précédentes, occupe une position intermédiaire entre les *types S* et *Y*, et comprend la plupart, mais non la totalité des souches prélevées sur des malades présentant les syndromes de la syphilis endémique et des syndromes de tréponématose endémique qui ont des appellations locales : béjel et dichuchwa par exemple. Peut-être conviendrait-il de ranger dans une quatrième catégorie que l'on appellerait le *type C* les souches de tréponèmes provenant d'une infection à *cuniculi* non provoquée chez le lapin. Les épreuves sérologiques, notamment le test d'agglutination de *Treponema pallidum* (TAT) et le test d'immobilisation de *Treponema pallidum* (TIT), n'ont pas mis en lumière de différences sérologiques entre les *types S*, *Y* et *M* et n'ont révélé que des différences douteuses entre ces trois types et le *type C*. De toute évidence ces tests décèlent des antigènes qui sont communs aux divers types.

Les faits connus semblent montrer qu'il existe bien, entre ces types, une différence biologique fondamentale, qui réside dans la nature et la quantité de mucopolysaccharide capsulaire produite par chaque souche. A l'occasion de passages sur l'animal dans des conditions de laboratoire qui favorisent le tréponème aux dépens de l'hôte, on a noté un accroissement de la production de matériel mucoïde et un glissement vers la réaction du *type S*. On en est réduit aux conjectures sur le point de savoir dans quelle mesure ces glissements, soit vers le *type S*, soit vers le type *Y* ou *C*, peuvent se produire dans la nature.

Sans un minimum de recherches de laboratoire permettant d'explorer ce vaste domaine, on ne peut guère espérer un progrès dans la connaissance de la biologie des tréponématoses. L'expérience acquise donne à penser que les recherches fondamentales poursuivies avec persévérance portent toujours en elles le germe de progrès imprévus et parfois importants des connaissances, qui peuvent profiter à la biologie et à la médecine dans leur ensemble, comme ils peuvent aider à éliminer les tréponématoses.

Dans ce cadre, il serait intéressant de poursuivre les recherches suivant les quatre grandes lignes suivantes : 1) étude des modes d'adaptation et de mutation des tréponèmes pathogènes, compte spécialement tenu de l'action possible des antibiotiques et de la radioactivité ; 2) étude immuno-chimique des tréponèmes pathogènes, en s'attachant particulièrement à identifier les constituants antigéniques sérologiquement actifs qui sont présents dans le corps et dans la capsule du tréponème, afin d'améliorer les méthodes destinées à mettre en évidence l'existence d'un anticorps spécifique de groupe ou d'espèce ; 3) étude de la nature de l'anticorps Wassermann et du mécanisme de sa production, afin de découvrir ce que signifie sa présence dans les maladies à tréponèmes et autres infections chroniques ; 4) poursuite des efforts faits pour cultiver les tréponèmes pathogènes *in vitro* et isoler *T. carateum in vivo*.

Il importe de poursuivre ces travaux fondamentaux sur la biologie des tréponématoses dans ses rapports avec l'hôte et le milieu, pour acquérir une connaissance sûre de ces infections. D'autre part, d'importantes considérations pratiques imposent de surveiller l'acquisition éventuelle d'une résistance à la pénicilline par le tréponème : le fait que ce phénomène ne se soit pas encore produit n'exclut pas la possibilité de son apparition ultérieure et il convient d'étudier la valeur d'autres antibiotiques que la pénicilline, dans le cas où le tréponème deviendrait résistant à cet agent. Il est également nécessaire d'étudier encore la nature et l'étendue du phénomène de sensibilisation chez l'hôte à la suite d'administration renouvelée

de pénicilline, ainsi que la signification des anticorps humoraux provoqués par la pénicilline. Il faut aussi mettre au point des méthodes de laboratoire permettant de déterminer ces anticorps. Certains pays signalent un nombre accru de réactions à la pénicilline et font ressortir la nécessité de ces études.

3. — Etablissement des plans des campagnes contre le pian.

3.1. Conditions locales

Lorsqu'on projette un programme de lutte contre le pian, il convient de considérer les facteurs suivants relatifs aux conditions locales :

a) Géographie, topographie, climat, phénomènes saisonniers (en plus des difficultés du terrain : les villages sont importants dans certains pays ; dans d'autres ils sont petits et dispersés).

b) Habitudes, coutumes et croyances (religieuses ou autres) ; type d'administration civile de la population (le programme de lutte contre le pian ne doit pas troubler de façon excessive le rythme de la vie quotidienne des populations) (105).

c) Le niveau de développement de la zone et du pays intéressés (dans certaines zones, il existe un service sanitaire et des moyens organisés d'obtenir la collaboration de la collectivité ; des recensements antérieurs fournissent une base aux activités envisagées ; ailleurs, ces avantages font défaut).

d) La fréquence du pian ; avant de projeter des opérations, il faut, si l'on ne dispose pas de renseignements satisfaisants (70), procéder à une enquête préliminaire et établir une zone pilote dans le cadre du plan de campagne général.

e) Conditions de travail des membres de l'équipe d'opérations recrutée localement pour la campagne (Ces conditions doivent être en rapport avec celles qui sont faites aux autres employés du service sanitaire national).

Pendant toute la Conférence, on a souligné l'influence que peuvent exercer les « conditions locales » sur tous les stades de la campagne. On a toutefois fait observer que cette influence sert parfois de paravent aux fautes commises (71). L'effet des conditions locales ne doit être admis que sur les méthodes d'*application* des principes généraux de la lutte contre les tréponématoses endémiques et non pas sur les principes eux-mêmes, qui restent identiques dans toutes les zones.

La Conférence a conclu que, lorsqu'on envisage de réaliser une campagne de masse, il importe de tenir compte, dans toute la mesure

où le permettent les conditions de la zone, de tous les facteurs qui interviennent aux divers stades de la campagne. Si dès le début on ne prévoit pas des enquêtes de contrôle et les moyens d'assurer la continuité des campagnes contre les maladies endémiques, avec consolidation des gains initiaux et intégration finale des campagnes dans les services sanitaires permanents, on perd peut-être l'occasion de profiter des résultats spectaculaires du traitement de masse par la pénicilline pour travailler au renforcement du service sanitaire rural permanent.

3.2. Moyens effectifs et potentiels

3.2.1. *Budget.*

On ne peut établir de projets que si l'on dispose de crédits suffisants pour réaliser la campagne (56). Le budget, en décidant des moyens matériels et du personnel qui seront consacrés aux travaux, détermine la rapidité d'exécution et l'expansion ultérieure de toute l'opération.

3.2.2. *Fournitures et matériel.*

Un temps considérable (un an au moins) s'écoule habituellement entre le moment où les fournitures et le matériel ont été commandés et la date de leur livraison dans le pays où ils seront utilisés. Il faut que la base d'opérations détienne un stock de réserves tandis que les fournitures nécessaires sont expédiées aux formations qui travaillent sur le terrain. Etant donné les délais inévitables, les commandes initiales de fournitures et de matériel doivent porter non seulement sur les articles nécessaires pour les premiers stades, mais aussi sur ceux dont on aura besoin ultérieurement. La date d'arrivée des divers articles doit être coordonnée de façon à coïncider avec les autres éléments du plan d'ensemble, notamment avec la mise en place du personnel.

L'une des plus grandes difficultés auxquelles on se heurte est l'entretien des moyens de transports engagés sur le terrain. Il importe que les modalités de cet entretien soient nettement prévues dès les débuts de la période d'organisation. Pour ce qui est du matériel à prévoir, il est essentiel d'arrêter en premier lieu la forme que prendra la campagne. Cette décision dépend de la politique de traitement choisie et de la mesure à laquelle on recourra aux enquêtes sérologiques. Le nombre moyen de personnes que l'on peut examiner et traiter par jour variera avec l'effectif des équipes opérationnelles, la nature du travail à effectuer et les conditions locales.

Il est indispensable — on a insisté sur ce point — que les médecins

chargés de diriger les campagnes surveillent les réserves de pénicilline (64), mais il appartient aux administrations locales de déterminer les modalités de cette surveillance.

3.2.3. *Personnel.*

3.2.3.1. *Recrutement.* — Peu nombreux sont les médecins qui ont l'expérience des opérations. Certains facteurs, tels que la nécessité de rester loin de sa famille et la perte des avantages médicaux et sociaux qu'offrent les villes, font que les opérations sur le terrain ne tentent que certains types d'hommes. On a envisagé certaines mesures pour rendre ces postes plus attrayants, par exemple des congés spéciaux pour études post-universitaires et le roulement entre les affectations rurales et urbaines.

De l'avis général, l'allant, le comportement général et l'exemple du chef d'équipe sont sans doute les facteurs les plus importants du rendement du personnel auxiliaire.

Selon une opinion quasi-unanime, il importe également de reconnaître toute la valeur et les difficultés du travail qu'accomplit le personnel auxiliaire employé dans les zones reculées. Certaines indemnités pourraient être versées à ce titre.

Du point de vue pratique, il est très intéressant de recruter un personnel local (52), qui n'a pas nécessairement à être très instruit (50), (69) pour constituer un corps d'auxiliaires après une certaine période de formation. L'expérience antérieure des questions sanitaires n'est pas toujours un avantage ; l'intelligence, la vivacité et l'adresse sont plus importantes. On a fait ressortir qu'il est souhaitable d'enseigner à ces agents l'utilisation courante de techniques simples (47).

Lorsque la phase intensive prend fin, il convient, autant que possible, d'employer à d'autres activités de santé publique le personnel auxiliaire utilisé pour la campagne. Selon certains, en affectant temporairement, en cours de campagne, le personnel des équipes à des postes fixes (laboratoires, hôpitaux, dispensaires, etc.), on pourrait à la fois ménager aux travailleurs une utile diversion et commencer à les préparer à des activités plus étendues.

3.2.3.2. *Formation professionnelle.* — Il est essentiel de former le personnel en vue des travaux qu'il devra effectuer sur le terrain (42), (62), (66). Cette formation doit porter notamment sur les points suivants :

a) diagnostic et classement des pianiques suivant une nomenclature simple dont l'emploi est recommandé dans les campagnes de masse (voir Annexe III) ;

b) notation exacte des observations ;
c) technique de l'asepsie ;
d) technique de l'injection intramusculaire ;
e) conception large du pian considéré comme un problème social ;
f) éducation sanitaire ;
g) conduire une automobile, monter à bicyclette ou monter un animal de selle en cas de besoin ;
h) topographie générale de la zone et utilisation des cartes ;
i) préparation de rapports ;
j) établissement d'un recensement des foyers.

L'instruction pratique doit absorber une partie considérable de la période d'entraînement.

Un certain nombre de facteurs, tels que la rapidité et le rendement recherchés, influent sur le nombre de personnes à employer pour les campagnes de masse. Dans la Nigeria, où l'on a examiné 1.100.000 personnes en 17 mois (février 1954-juillet 1955), le personnel était composé comme il est indiqué au Tableau I (77). On notera que les « éclaireurs » (yaws scouts) prévus pour les enquêtes de contrôle figurent également dans ce tableau des effectifs.

TABLEAU I

Personnel employé dans la Nigeria au cours des campagnes de lutte contre le pian par un traitement de masse (*) (77).

Catégorie	Médecins	Administrateurs	Inspecteurs des Services médicaux opérant sur le terrain	Assistant des Services médicaux opérant sur le terrain	Personnel de secrétariat	Chauffeurs	Agents de liaison	Gardes	Archivistes	Éclaireurs (yaws scouts)	Manœuvres	Total
	4	5	4	119	12	20	5	5	4	111	34	323

3.2.4. *Conception générale.*

La Conférence s'est demandé si les campagnes de masse contre es maladies endémiques doivent se proposer un ou plusieurs objectifs.

Au cours des enquêtes initiales de prospection et de traitement

(*) Groupes opérant sur le terrain et équipes de lutte contre le pian.

(ITS) et peut-être des premières enquêtes de contrôle (RS) — dans les zones où les moyens d'action sanitaire sont insuffisants — *il est extrêmement important de ne pas perdre de vue l'objectif central et, par conséquent, de faire porter l'effort principal contre le pian (ou contre la tréponématose endémique que l'on combat)*. Cependant, il est non seulement inévitable mais également souhaitable, afin d'encourager la collectivité à collaborer, de mener de front certaines activités annexes telles que le traitement ambulatoire simple, etc. L'expérience a montré que l'on peut utilement confier d'autres travaux (43) (49), (59) — dépistage des lépreux, vaccinations antivariolique et antiamarile (51) — à des équipes renforcées de lutte contre le pian, soit lors de l'enquête initiale de prospection et de traitement, soit lors des enquêtes de contrôle, pourvu que ces opérations n'affaiblissent pas la campagne contre les tréponématoses endémiques ou n'en retardent pas le développement rapide.

Il est évident que certaines zones connaissent des maladies plus graves que le pian, qui entraînent une mortalité plus forte. Dans ces zones, l'action sanitaire principale vise l'affection la plus grave, par exemple la maladie du sommeil ; c'est ainsi que l'on a opéré en Afrique occidentale (44). En pareil cas, la lutte contre le pian était accessoire à la campagne contre la trypanosomiase. Lorsque la maladie la plus grave a été maîtrisée, la surveillance peut, à son tour, être rattachée au programme antipianique.

3.3. Collaboration des populations

Comme l'ont souligné de nombreux participants, il est indispensable que, tout au long de la campagne, l'ensemble de la population comprenne bien les objectifs à atteindre (70), (79). Depuis l'établissement des plans jusqu'à la fin de la campagne, les bonnes relations entre le personnel et la collectivité sont un facteur essentiel. Si l'on ne gagne pas, de façon durable, la confiance de la population, on risque de ne pas parvenir à toucher le pourcentage élevé d'habitants qui est essentiel au succès. Il importe d'encourager l'assistance volontaire, qui peut aller des efforts que déploient les collectivités locales pour que toute la population se présente aux consultations jusqu'à des manifestations plus larges, comme l'assistance fournie par des organisations bénévoles nationales ou internationales (74).

La campagne elle-même, par ses résultats spectaculaires, par la disparition rapide des lésions et par le soulagement évident qu'elle apporte aux souffrances des malades, constitue un moyen très efficace d'obtenir la collaboration de la collectivité (55). L'effet est maximum au début, surtout dans les zones où la fréquence de la maladie est élevée. Il convient de tenir dûment compte du fait que,

lorsque le nombre de cas de pian a été considérablement réduit, l'intérêt peut très bien diminuer.

Du point de vue de l'éducation sanitaire, les résultats qu'on obtient par les campagnes de masse ouvrent la voie à des activités plus générales dans le domaine de la santé publique. Mais il importe de doser ces activités ultérieures suivant le développement des populations et de leurs chefs. Que ces chefs soient convaincus qu'il est bon de réaliser un programme plus vaste, et ils convaincront à leur tour leurs populations. La qualité du travail d'équipe auquel donnent lieu les campagnes de masse apporte à la collectivité la démonstration pratique des avantages que l'on peut attendre d'une action coordonnée et disciplinée. Il importe donc de favoriser la collaboration et la coordination avec d'autres groupes s'intéressant à la santé publique qui poursuivent tous la même fin.

3.4. Simplification des techniques

La Conférence a insisté sur la nécessité de normaliser et de simplifier les techniques afin d'en faciliter autant que possible l'application courante (107). Les relevés doivent être aussi simples que le permettent les nécessités statistiques d'une campagne de masse. Dans toute la mesure compatible avec le souci d'adaptation aux particularités locales, il convient de normaliser les formules de rapports et la nomenclature employées à des fins administratives, statistiques et médicales, comme d'ailleurs à toutes les fins de la campagne (95), afin que le personnel comprenne mieux son travail et que les résultats obtenus dans différentes zones soient plus largement comparables.

La Conférence a créé deux groupes de travail : l'un a été chargé d'étudier une nomenclature scientifique internationale des lésions pianiques, et l'autre d'examiner un glossaire des termes employés dans les campagnes de masse ainsi qu'une classification simple des cas de pian, aux fins d'utilisation dans ces campagnes.

A) *Une nomenclature scientifique des lésions du pian* avait déjà fait l'objet de discussions préliminaires lors du premier Symposium international sur la lutte contre le pian réuni à Bangkok en 1952. Quelques mois plus tard, à Londres, l'intérêt d'une nomenclature internationale a été également évoqué par le Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses, lors de sa quatrième session (29). Sur la recommandation de ce Comité d'experts, l'OMS a constitué, vers le début de 1955, un groupe d'experts pour examiner ce sujet par correspondance. Les conclusions de ses travaux ont été discutées et adoptées par la Conférence, compte tenu des observations du groupe de travail établi par la Conférence. La Conférence a demandé que le rapport d'ensemble (94) concernant l'adoption d'une nomen-

clature scientifique internationale des lésions pianiques soit transmis aux Comités d'experts compétents de l'OMS et aux autres organismes intéressés (Annexe II). Au cours de son étude, la Conférence a convenu qu'il serait opportun d'abandonner les termes « primaire » (primary), « secondaire » (secondary) et « tertiaire » (tertiary) appliqués au pian et de désigner de préférence les stades de l'infection par les expressions « pian récent » et « pian tardif » par analogie avec les termes reconnus nécessaires pour l'autre grande tréponématose : la syphilis.

B) La nomenclature internationale des lésions du pian a également été mise en accord avec la liste de l'OMS de *neuf groupes de lésions pianiques établie en* 1952 *aux fins d'emploi dans les zones pilotes* par le Symposium international du pian de Bangkok et adoptée ultérieurement, avec de légères modifications, par le Comité d'experts de l'OMS pour les maladies vénériennes et les Tréponématoses.

C) De plus, la nomenclature des lésions du pian a été mise en accord avec la *classification pratique* simple *des cas de pian* dont on a besoin, dans les campagnes de masse, pour les relevés et les analyses statistiques (voir Annexe II). Le deuxième groupe de travail de la Conférence a examiné cette question, ainsi que les termes employés dans les campagnes de masse contre les tréponématoses endémiques. La Conférence a suggéré que l'OMS étudie ce dernier point plus à fond pour préparer la rédaction d'un glossaire à l'intention du personnel opérationnel. Il conviendrait également de tenir compte des pratiques adoptées dans les campagnes contre d'autres maladies transmissibles. En fait, il serait préférable d'aborder cette question sans esprit de spécialisation excessive.

4. Principes de la lutte contre le pian.

4.1. Pourcentage de la population atteint par les opérations

Il importe d'examiner toute la population lors de l'enquête initiale de prospection et de traitement (EIPT) ; ce principe n'est pas contesté (59), (76), (78), (101). Plus l'EIPT aura été complète, moins fréquentes devront être les enquêtes de contrôle. Par exemple, dans un sous-district d'Indonésie où l'EIPT avait atteint le pourcentage très satisfaisant de 98,7 o/o de la population, la fréquence du pian évolutif était de 8,3 ; lors de la deuxième enquête de contrôle, 1,3 o/o seulement des personnes qui avaient été examinées au cours de l'EIPT étaient atteintes de pian évolutif. En revanche, dans un autre district, où l'EIPT n'avait porté que sur 48,0 o/o de la population, la fréquence du pian évolutif chez les habitants examinés n'était

descendue que de 10,0 o/o à 8,4 o/o entre l'EIPT et la deuxième enquête de contrôle (voir tableau II) (100).

Tableau II

Rapport entre le pourcentage atteint par la campagne de masse indonésienne et les résultats obtenus. Fréquence observée lors de l'enquête de contrôle dans des régions hautement infectées de l'Est de Java (100). *Traitement appliqué aux seuls pianiques.*

Pourcentage élevé de la population atteint par l'enquête initiale de prospection et de traitement, Djawa Timur

District	Population (EIPT)	Population atteinte (en o/o) (EIPT)	Fréquence du pian lors de l'EIPT (en o/o)	Fréquence du pian lors des enquêtes de contrôle (en o/o)	
				Première enquête de contrôle	Deuxième enquête de contrôle
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Nguling	23.414	98,7	8,3	4,1	1,3
Gumbang	12.555	97,8	21,0	5,9	1,7
Gondang	35.887	94,0	23,1	4,7	1,2
Drijoredja	19.091	87,0	10,2	3,4	0,6
Tongas	27.935	81,4	13,5	4,9	0,9
Total	118.882	91,7	15,2	4,6	1,1

Pourcentage faible de la population atteint par l'enquête initiale de prospection et de traitement, Djawa Barat

District	Population (EIPT)	Population atteinte (en o/o) (EIPT)	Fréquence du pian lors de l'EIPT (en o/o)	Fréquence du pian lors des enquêtes de contrôle (en o/o)	
				Première enquête de contrôle	Deuxième enquête de contrôle
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Sepatan	48.429	48,0	10,0	9,0	8,4
Batutjeper	40.976	42,0	12,0	6,4	5,3
Mauk	44.892	40,0	15,0	12,0	6,5
Taluk Naga	45.892	40,0	15,0	5,6	7,8
Tanggerang	62.954	33,0	11,0	7,0	5,7
Total	243.143	40,6	12,6	8,0	6,5

On peut employer plusieurs techniques pour chercher à atteindre toute la population. L'une d'elles est d'aller de maison en maison et de traiter les malades chez eux ou dans un endroit voisin d'accès facile. S'il existe déjà un bon système de recensement nominatif, on s'en servira comme base. Dans le cas contraire, il peut être nécessaire d'en établir un. Selon une autre méthode, la population est dirigée, soit par l'équipe soit par des fonctionnaires locaux agissant en collaboration avec l'équipe, sur un lieu de réunion commode. En pareil cas, surtout quand la population est dense, il est fréquent qu'on n'établisse pas de recensement nominatif des habitants. On peut se servir des données de recensements nationaux précédents pour évaluer la population totale vraie et, de la sorte, calculer le pourcentage atteint. Les chiffres respectivement fournis par le recensement national et par l'enquête initiale de prospection et de traitement accusent parfois des écarts considérables.

Quelle que soit la méthode employée, la réussite dépendra de l'appui fourni par la population et par ses dirigeants. Les moyens mis en œuvre pour obtenir leur collaboration différeront d'un pays à l'autre et, dans un même pays, d'une région à l'autre. Le pourcentage atteint devra être supérieur à 90 0/0 pour pouvoir être considéré comme satisfaisant au point de vue épidémiologique. S'il est faible, on s'attachera à renforcer la collaboration fournie par la collectivité. Des mesures administratives pour obliger la population à se présenter ont été envisagées, mais elles devraient en général pouvoir être évitées.

4.2. Emploi de la pénicilline

La Conférence a rappelé les recommandations formulées par le Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses (quatrième session, 1952) (29) sur les protocoles thérapeutiques minimums dans les campagnes de masse. Le Comité d'experts avait souligné que, dans les programmes de santé publique, le choix de la posologie représente un « risque calculé », c'est-à-dire un compromis entre l'efficacité maximum et la plus grande économie possible et que, quand on administre en injections uniques de la pénicilline G procaïnée dans l'huile additionnée de 2 0/0 de monostéarate d'aluminium (PAM), produit qui satisfait aux normes internationales concernant la durée de la pénicillinémie, la dose totale injectée aux adultes ne devrait pas être inférieure à 1,2 million d'unités de PAM (4 ml) aux premiers stades des tréponématoses endémiques, les doses pour enfants étant proportionnellement moins élevées.

La Conférence a examiné un rapport d'Haïti (46) sur l'application de doses plus faibles en expérimentation clinique. Dans une série

soigneusement étudiée de malades, l'administration par voie intramusculaire d'une dose unique de 600.000 U. (2 ml.) de PAM aux adultes et aux enfants a donné de bons résultats dans des cas de pian récent diagnostiqués par examen sur fond noir. Parmi 434 malades atteints de pian récent dans une région où les cas latents et les contacts n'étaient pas traités, le taux cumulatif de renouvellement de traitement était de 0,6 0/0 21 à 23 mois après traitement par une préparation de PAM satisfaisant aux normes minimums de l'OMS (tableau III). Cette posologie avait également été appliquée dans la campagne de masse proprement dite d'Haïti : de plus, on a administré des demi-doses (300.000 U.) à toutes les personnes sans lésions pianiques passées. Des enquêtes de contrôle par sondage effectuées dans l'ensemble du pays ont fait apparaître des résultats satisfaisants indiquant un arrêt efficace de la transmission (voir tableau VII). Les auteurs de cette étude et de l'évaluation de la campagne haïtienne ont suggéré que les administrations sanitaires réduisent la posologie pour adultes recommandée par le Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses ; si les disponibilités de pénicilline dans un pays sont limitées, il serait plus sage d'administrer une dose faible à toute la population qu'une dose forte à un nombre restreint d'individus.

Tableau III

Résultats obtenus en traitant une série de malades présentant des lésions pianiques secondaires positives à l'examen sur fond noir, par administration de 600.000 *U. d'une préparation de PAM satisfaisant aux normes minimums de l'OMS : campagne antipianique d'Haïti* (46).

Période d'observation (mois)	Nombre de malades observés pendant cette période ou pendant une période plus longue	Cas traités à nouveau	Pourcentage cumulatif des malades traités à nouveau
0- 2	434	0	0,0
3- 5	393	0	0,0
6- 8	387	0	0,0
9-11	384	0	0,0
12-14	376	0	0,0
15-17	361	0	0,0
18-20	353	1	0,3
21-23	294	1	0,6
24-26	47	0	0,6

Cependant, de nombreux participants — notamment ceux qui venaient de la Côte de l'Or (82) , de l'Indonésie, de la Nigeria, des Philippines et de la Thaïlande — ont invoqué leur expérience pour s'opposer à la réduction de la dose minimum pour adultes (1,2 million d'U. ou 4 ml) recommandée par le Comité d'experts. Ils estimaient qu'une dose plus forte, surtout dans les cas de pian tardif, garantissait une plus grande marge de sécurité, avantage qui valait bien un surcroît de dépenses, d'ailleurs faible par rapport au coût total des campagnes. En effet, avec la baisse récente du prix de la pénicilline — baisse dont on s'est félicité — l'achat de l'antibiotique représente une part plus faible des dépenses totales.

Examinant plus avant les données disponibles sur l'effet du traitement du pian évolutif par l'administration de 0,6 million d'U. de PAM aux adultes, la Conférence a observé que les résultats n'étaient pas tout à fait aussi bons que chez les enfants. Si certains participants ont néanmoins estimé que les résultats demeuraient acceptables, la plupart n'ont pas cru pouvoir recommander cette posologie à leur gouvernement pour les campagnes de masse, tant que les renseignements reçus d'autres parties du monde, où le milieu est différent, n'auraient pas apporté de confirmation. Du point de vue de la santé publique, on a considéré que 1,2 million d'U. de PAM constituent une dose satisfaisante pour les adultes atteints de pian évolutif que l'on traite dans les campagnes de masse. Cependant, les participants qui ont analysé les résultats obtenus dans les Amériques ont déclaré avoir une confiance suffisante dans la dose 0,6 million d'U. pour pouvoir en recommander le maintien.

Lors de la reprise du débat sur ce point, il a été fait mention des nouvelles expérimentations cliniques entreprises à Haïti, au cours desquelles des doses de 150.000 et 300.000 U. de PAM avaient été administrées à des enfants atteints de pian évolutif. Bien que les résultats aient paru satisfaisants, on ne possède pas encore assez de données pour pouvoir recommander dès à présent de tels protocoles d'utilisation. Les participants ont estimé que, dans les campagnes de masse, il faudrait administrer au minimum une dose de 0,6 million d'U. de PAM (2 ml.) en injection unique aux enfants de moins de 15 ans. Cet âge a été choisi pace que l'expérience des campagnes a montré que la grande majorité (plus de 75 0/0) des cas cliniques contagieux se rencontrent chez les sujets de moins de 15 ans.

Un traitement préventif devrait continuer à être administré aux cas latents et aux *sujets contacts* (*) la dose à injecter étant deux fois

(*) *Sujets contacts* : Sujets suspects de contamination par contact sans signes cliniques déclarés.

moindre que celle qui est administrée aux cas de pian évolutif de la même classe d'âge.

Comme on l'a fait observer, le laboratoire ne donne aucune preuve expérimentale que la sensibilité du tréponème à la pénicilline varie notablement suivant les souches et les types isolés par le Laboratoire central international des tréponématoses sur des échantillons prélevés au cours de campagnes entreprises contre les tréponématoses endémiques dans plusieurs pays différents. Les méthodes actuelles ne sont toutefois pas suffisamment délicates pour qu'on puisse exclure des différences de sensibilité qui, si elles existaient, pourraient avoir un rôle à jouer dans le choix de la posologie.

Selon certaines suggestions, une étude attentive devrait être entreprise pour obtenir, dans un milieu différent, confirmation des expériences faites en Haïti (où la dose appliquée aux adultes était de 0,6 million d'U. de PAM). La Conférence a donc accueilli avec satisfaction une proposition de l'administration sanitaire de la Nigeria orientale concernant l'exécution en Afrique d'un essai clinique coordonné par l'OMS. Il s'agirait de comparer les résultats obtenus avec une dose de 0,6 million d'U. (2 ml.) de PAM administrée aux adultes et 0,3 million d'U. (1 ml.) pour les sujets contacts avec ceux que donneront 1,2 million d'U. de PAM (la dose étant proportionnellement plus faible pour les enfants). Les deux expériences s'effectueraient en régime de traitement total de masse chez deux populations choisies en raison de leur similitude générale. On pourrait en outre profiter de cette occasion pour déterminer d'une manière plus précise la proportion relative — actuellement assez mal connue — des rechutes et des nouvelles infections constatées lors des enquêtes de contrôle. A cette fin, on choisirait deux autres régions dans lesquelles on appliquerait les deux mêmes posologies, mais où l'on traiterait uniquement les cas de pian évolutif et non les cas latents ou les contacts. Dans le cas du traitement total de masse, les cas observés lors des enquêtes de contrôle seront en majorité des rechutes et il n'y aura que peu d'infections nouvelles. Pour les zones où l'on aura traité exclusivement les cas de pian évolutif, on constatera des rechutes chez des malades déjà traités et en outre des rechutes et de nouvelles infections dans la partie non traitée de la population.

La Conférence a également discuté de l'emploi de la benzathine-pénicilline en suspension aqueuse ou huileuse pour le traitement du pian (61), (72). Elle a noté que, à nombre égal d'unités, la benzathine-pénicilline garantit une pénicillinémie tréponémicide plus prolongée que le PAM (30). Elle serait également plus efficace que le PAM dans le traitement de l'hyperkératose (32). Malheureusement, elle est, à nombre égal d'unités, considérablement plus coûteuse, et de nombreux observateurs signalent que les préparations prove-

nant de divers fabricants provoquent des douleurs locales. Indépendamment de la question du prix, il conviendrait de recueillir des renseignements plus complets avant qu'on puisse envisager, pour le traitement du pian, de substituer au PAM des préparations de benzathine-pénicilline préalablement mises en suspension, d'autant plus que des doses identiques de préparations provenant de fabricants différents de divers pays se sont révélées produire une durée très variable de pénicillinémie tréponémicide, et que l'on ignore si la benzathine-pénicilline se conserve bien dans les conditions tropicales.

La Conférence a d'autre part passé en revue les meilleures techniques à appliquer pour apprécier les résultats des expérimentations cliniques. Il faut que le nombre de cas traités et la période pendant laquelle ils sont suivis soient suffisants. Il devrait maintenant être possible d'organiser ces essais sur des bases statistiquement valables, comme on l'a fait pour évaluer les résultats de la pénicillinothérapie de la syphilis récente (33).

Ont également été discutées la question du point d'inoculation par voie intramusculaire et celle d'un rapport éventuel entre les injections intramusculaires et la poliomyélite. A l'époque de la Conférence, on n'avait aucune donnée permettant de conclure à l'existence d'une relation entre cette maladie et l'administration de PAM au cours de campagnes antipianiques. Il n'est toutefois pas exclu que, dans une campagne coïncidant avec une épidémie de poliomyélite, les injections intramusculaires de PAM précipitent des manifestations cliniques de poliomyélite.

4.3. Politique de traitement

4.3.1. *Le réservoir d'infection pianique.*

Le réservoir total d'infection pianique se compose, d'une part, des *cas cliniquement évolutifs*, dans lesquels entrent les cas de pian contagieux récent et les cas de pian tardif et, d'autre part, des *sujets contacts* (déjà infectés) et des *cas latents*. Dans les tréponématoses endémiques, le nombre des cas contagieux par rapport au nombre des cas latents est relativement faible, et les lésions initiales sont rares ; il en résulte que le nombre des personnes en incubation à un moment quelconque doit également être faible bien qu'il ne soit pas impossible que la transmission asymptomatique se produise parfois. Les *cas latents* comprennent les *cas récents latents* qui peuvent subir des rechutes contagieuses au bout d'un certain nombre d'années, et les *cas tardifs latents*, qui peuvent accuser des lésions tardives mais qui ne sont pas contagieux et ne contribuent pas à la dissémination de la maladie. Les cas latents ne peuvent cependant être diagnostiqués

avec précision que par des examens sérologiques, d'application en général difficile dans les campagnes de masse en raison des dépenses et du temps qu'ils exigent.

Les participants ont été d'accord pour affirmer qu'en se bornant à traiter les cas cliniques on arrive peut-être à réduire la fréquence du pian évolutif, mais qu'on n'obtient ce résultat que lentement (67), (73), (83), (99) et que plusieurs enquêtes de contrôle sont nécessaires. La raison en est que les sujets en incubation et aussi les cas récents latents, n'étant pas traités, constituent un réservoir persistant d'infection (89). Le diagnostic de latence, qui repose sur les propres déclarations de l'intéressé, s'est révélé peu sûr et laisse de toute façon échapper le groupe peu nombreux, mais important au point de vue épidémiologique, des sujets contacts en incubation. Lorsqu'on étend le traitement aux sujets contacts, la baisse de la fréquence est plus rapide ; enfin, quand on applique le traitement de masse total, l'effet est immédiat.

De diverses sources, on a présenté des données indiquant le rapport du nombre des cas contagieux au nombre des sujets à sérologie positive. Ce rapport est apparemment variable. Il dépend de l'activité des foyers d'endémie au moment de l'enquête ; peut-être est-il également différent selon qu'un traitement a ou n'a pas été donné dans la région intéressée. Il accuse certaines variations, non seulement d'une région à l'autre mais encore, dans une même région, au cours d'une campagne donnée. Par exemple, pendant la campagne d'Indonésie, la proportion des cas de pian évolutif par rapport aux séroréacteurs, qui était de 1 : 1,7 lors de l'enquête initiale de prospection

Tableau IV

Rapport du nombre de cas évolutifs de tréponématoses endémiques au nombre de sujets à sérologie positive : données recueillies au cours de la campagne yougoslave contre la syphilis endémique et de la campagne indonésienne contre les tréponématoses (54).

Fréquence des cas évolutifs dans la population (o/o)	Pourcentage des sujets à sérologie positive	
	Syphilis endémique	Pian
1- 2	12,8	8,5
3- 5	13,5	—
6-10	16,2	—
11-15	27,0	54,0
16-20	29,2	71,0
21-30	—	77,5

du traitement, était descendue à 1 : 8,7 et à 1 : 11,9 lors des enquêtes de contrôle faites une et deux années plus tard (99). Des différences considérables dans ce rapport ont été relevées pour des fréquences analogues, entre la syphilis endémique et le pian (tableau IV).

4.3.2. *Traitement de masse.*

Quand, dans des régions holoendémiques, la fréquence du pian évolutif est supérieure à 10 0/0 (le réservoir total de séro-réacteurs dépassera alors 50 à 60 0/0 de la population), le *traitement de masse total* (TMT) est très efficace. En traitant toute la population, on a la certitude de traiter non seulement tous les cas évolutifs mais encore tous les cas latents et tous les sujets contacts. On arrive ainsi à arrêter la transmission, étant donné que les lésions contagieuses guérissent rapidement et que les rechutes contagieuses du pian latent sont évitées. Les principales sources des lésions contagieuses rencontrées au cours des enquêtes de contrôle résident dans les cas qui avaient échappé à l'enquête initiale de prospection et de traitement ; leur fréquence est inversement proportionnelle au pourcentage de la population atteint par l'enquête initiale ; elle augmente avec le nombre (relativement faible) des cas où le traitement a échoué avec le nombre des pianiques contagieux qui ont immigré entre-temps dans la région traitée et avec le nombre des sujets contacts de ces divers groupes. Ces sources d'infection peuvent être combattues lors des enquêtes de contrôle.

Le traitement de masse total est recommandé dans les régions où la fréquence est élevée et la plus grande partie de la population exposée au risque de contagion. Outre qu'elle permet de réduire le nombre des enquêtes de contrôle, cette méthode a l'avantage de provoquer une diminution rapide de la fréquence du pian, d'être relativement économique, d'exiger peu de personnel et de permettre une accélération des opérations.

Dans les régions mésoendémiques où la fréquence du pian évolutif se situe entre 5 et 10 0/0 (36), (82) on peut traiter tous les impubères de la collectivité en plus des cas évolutifs et de leurs contacts ; c'est le *traitement de masse des impubères* (TMI). Quant au *traitement de masse sélectif* (TMS), qui consiste à traiter, en plus des cas évolutifs uniquement les contacts familiaux et autres contacts évidents), il peut quelquefois être appliqué dans les régions hypoendémiques où la fréquence du pian évolutif est inférieure à 5 0/0.

La Conférence a estimé que le traitement limité aux cas évolutifs et à certaines catégories de sujets contacts n'est pas la méthode la plus efficace pour combattre le pian dans les régions où la fréquence est élevée, car il faut alors augmenter le nombre des enquêtes de contrôle pour obtenir des résultats utiles. Plusieurs participants ont

considéré en outre que le traitement de masse total, ou du moins le traitement de masse des impubères constitue la méthode la plus efficace dans toutes les campagnes contre les tréponématoses endémiques et qu'elle que soit la fréquence de la maladie.

Aucun phénomène avéré de pénicillino-résistance chez le tréponème n'a encore été enregistré. La situation demeure donc favorable et il conviendrait de la mettre pleinement à profit en poussant aussi activement que possible l'emploi de la pénicilline contre les tréponématoses. D'autre part, les réactions secondaires signalées jusqu'ici ne sont pas d'une fréquence significative du point de vue de la santé publique. Il s'agit de réactions du type anaphylactique ou de réactions de sensibilisation, qui n'ont été observées qu'en nombre relativement faible dans quelques pays — habituellement chez des adultes auxquels on avait déjà administré de la pénicilline. Or, il y a peu de chance d'avoir affaire à des sujets de ce genre dans les campagnes de masse en milieu rural, où une forte proportion de la population susceptible d'être contaminée se compose d'enfants et d'individus jeunes pour qui c'est vraisemblablement le premier contact avec la pénicilline.

Malgré la plus forte consommation de pénicilline qu'il entraîne, le traitement de masse total est moins coûteux que le traitement de masse sélectif car il évite aux équipes d'avoir à rechercher les contacts familiaux, ce qui prend du temps : il permet en outre de réduire le nombre des enquêtes de contrôle. De plus, tout ralentissement d'opérations portant sur toute la population peut compromettre leur succès, le volume de travail accompli par chaque membre de l'équipe s'en trouvant réduit et la durée de la campagne prolongée.

La Conférence a unanimement posé en principe qu'il est nécessaire de traiter les cas latents et les sujets contacts selon l'une des méthodes susmentionnées, le choix étant fonction de la fréquence du pian évolutif et des conditions environnantes.

4.4. Emploi de la sérologie dans la campagne de masse

Dans les régions où la fréquence est élevée et où le traitement de masse total est indiqué, l'application des méthodes de sérodiagnostic n'est pas indispensable. Non seulement, elle entraîne un gaspillage de temps, de matériel et de personnel, mais encore elle ralentit les opérations et le développement de la campagne. En pareil cas, la fréquence du pian évolutif peut constituer une mesure suffisamment sensible de l'endémicité au cours des premières étapes de la campagne.

Par contre, dans les régions où la fréquence est faible et où le traitement se limite aux cas évolutifs, aux contacts familiaux et autres contacts évidents, le dépistage sérologique généralisé est, en

dehors d'une décision de principe élargissant la politique de traitement, le seul procédé qui garantisse que tous les cas latents seront traités.

D'autre part, la sérologie trouve ses indications dans les enquêtes préliminaires pour *évaluer la fréquence du pian*, quelle que soit l'importance quantitative du réservoir, et pour décider du *type de campagne de masse* à organiser. Elle est utile aussi pour l'appréciation des résultats de la campagne (60). A cet effet, on peut procéder à des *enquêtes sérologiques par sondage*. Celles-ci seront effectuées lors de l'enquête initiale de prospection et de traitement ainsi que lors de certaines enquêtes de contrôle. La Conférence a souligné que les enquêtes par sondages doivent satisfaire aux règles de la méthode statistique et elle a discuté les mesures qui doivent être prises à cet effet (36), (93).

L'emploi d'antigènes à base de cardiolipine s'impose : de nombreux travailleurs sont satisfaits de l'épreuve VDRL quantitative sur lame ; certains préfèrent néanmoins l'épreuve de Kline avec les antigènes à base de cardiolipine. Les participants ont estimé que, mises à part les réactions faussement positives dues à des fautes de technique, la majorité des réactions positives sont réellement dues à la présence de tréponèmes. Les données fournies montrent qu'en Amérique la fréquence des résultats faussement positifs non imputables aux erreurs de technique semble faible (80).

Note a été prise des progrès récents de la sérologie qui ont été rendus possibles par la mise au point du test d'immobilisation de *T. pallidum* (TIT), du test d'agglutination de *T. pallidum* (TAT) et, comme il ressort d'un des documents présentés à la Conférence, de la nouvelle réaction de fixation du complément pour *T. pallidum* (RFCT) (89). Bien qu'aucun de ces tests ne soit à sa place dans les campagnes de masse, ils aident à déterminer la fréquence des sujets à réaction faussement positive dépistée par la sérologie courante de réagine actuellement employée sur le terrain. Les tests TIT, TAT et RFCT présentent en outre un intérêt évident pour l'étude des nombreux problèmes immunologiques que posent les tréponématoses, et la Conférence a pris note de plusieurs rapports intéressants qui lui ont été présentés à propos de ces aspects du problème (voir section 2).

5. Extension géographique des campagnes de masse.

Quand une région a été traitée, il faut compter avec la possibilité de voir l'infection s'y réintroduire, car les tréponématoses endémiques ignorent les frontières tribales ou autres, et les déplacements

de la population indigène par-dessus ces frontières sont en général impossibles à contrôler.

Pour réduire ce risque de voir l'infection se réintroduire à partir de régions voisines non traitées, la méthode la plus efficace consiste tout d'abord à faire progresser la campagne de masse à un rythme rapide et uniforme (36), puis à organiser un ensemble coordonné de campagnes analogues dans les pays et territoires limitrophes (87). Pour obtenir l'éradication du pian et de la syphilis endémique dans un continent, il est donc épidémiologiquement important que les administrations sanitaires des pays où ces maladies sévissent coordonnent leurs efforts.

Ces considérations s'appliquent tout particulièrement à l'Afrique, continent immense où s'enchevêtrent de multiples frontières politiques qui, fréquemment, ne coïncident pas avec des barrières géographiques susceptibles de limiter la propagation de la maladie.

Ces frontières sont souvent franchies par des milliers d'Africains obéissant à des motifs divers, ce à quoi viennent s'ajouter de perpétuelles et vastes migrations — d'envergure parfois continentale — qui sillonnent l'Afrique en tous sens et qui sont déterminées par des raisons économiques ou religieuses. Un exemple en est fourni par les hommes qui quittent l'Afrique tropicale et centrale pour aller s'embaucher dans les mines d'or de l'Afrique du Sud et qui retournent ensuite dans leur pays. Qu'une bonne coordination des diverses campagnes menées en Afrique contre les tréponématoses endémiques soit nécessaire à la réussite de chacune d'elles, les participants ont été unanimes à le reconnaître. C'est donc avec une satisfaction unanime que la Conférence a accueilli la clairvoyante proposition (*) qui, constatant que l'heure est venue d'organiser sans tarder une offensive coordonnée pour extirper le pian à l'échelle du continent tendait à convoquer le plus tôt possible une réunion d'administrateurs de la santé publique pour définir la stratégie et les conditions de réalisation de cette vaste campagne.

La Conférence a examiné les problèmes posés par la syphilis vénérienne sporadique et par d'autres maladies vénériennes dans les régions où sévit le pian, particulièrement en Afrique (65), (75), (85), (96) elle a également étudié la question de l'immunité croisée entre pian et syphilis (37), (38), (57) ainsi que les problèmes que soulève le pian dans les dispensaires antisyphilitiques souvent éloignés des régions où sévit le pian (91), (111). Les maladies vénériennes, dont la syphilis sporadique, ont tendance à se concentrer dans les villes, où le pian n'est habituellement pas endémique ; on a noté qu'en certaines régions la gonococcie s'est très largement répandue

(*) Faite par le Médecin-Général Vaucel, France.

dans les campagnes. La Conférence a constaté qu'on dispose de peu de renseignements dignes de foi sur la fréquence de ces maladies en Afrique. Il conviendrait de prendre des mesures pour en réunir. Les chiffres rassemblés par les autorités militaires montrent toutefois que toutes les maladies vénériennes courantes existent en Afrique occidentale (Tableau V).

TABLEAU V

Taux annuels pour 1.000 *des maladies vénériennes parmi les troupes africaines du West african command : total pour la Gambie, la Côte-de-l'Or, la Nigeria et la Sierra Leone.*

Maladie	1951	1952	1953	1954
Syphilis : primaire et secondaire. . .	21,7	17,0	13,4	11,9
»	34,8	21,7	23,9	8,0
Urétrite tardive : gonocoques décelés .	0,7	2,5	1,2	2,8
pas de gonocoques décelés. .	4,0	2,7	0,8	0,4
non testée	1,9	2,2	0,9	1,2
Lymphogranulomatose vénérienne . .	11,9	12,7	11,4	6,4
Chancre mou	14,2	12,0	10,1	8,0
Autres maladies vénériennes. . . .	16,2	10,6	8,3	8,4
Ensemble des maladies vénériennes.	105,4	81,4	70,0	47,1

La Conférence a également discuté de l'épidémiologie de la syphilis dans les régions rurales où les tréponématoses endémiques ont été éliminées par des campagnes de masse. Elever le niveau de vie dans ces régions, et notamment améliorer le milieu jusqu'à rendre impossible la propagation de la syphilis endémique, est une œuvre de longue haleine. De plus, les déplacements individuels entre régions rurales et régions urbaines resteront fréquents. On peut donc craindre que des cas sporadiques de syphilis vénérienne contractée à la ville ne s'introduisent à la campagne où, si le milieu laisse à désirer, ils pourront relancer la syphilis endémique (40). En revanche, dans les régions où le pian existe, l'immunité croisée vis-à-vis de la syphilis peut subsister pendant de longues années après la campagne de masse, comme le prouve le nombre important de sujets infectés qui conservent une sérologie positive après avoir été traités à la pénicilline. La Conférence a noté avec intérêt l'habitude suivie par une certaine autorité sanitaire militaire, qui administre une injection unique de pénicilline-retard à tous les Africains qui rentrent en Afrique après une période de service outre-mer.

La Conférence a en outre estimé que, lorsqu'elles organisent des campagnes contre les tréponématoses endémiques en milieu rural,

les administrations sanitaires devraient également prévoir — dans la mesure du possible — un *programme de masse* coordonné contre la syphilis vénérienne sporadique dans les villes. Le traitement individuel en dispensaires des seuls sujets atteints ne suffit pas pour enrayer efficacement la maladie dans les régions sous-developpées, puisque le rendement du dépistage épidémiologique individuel est décevant. C'est une offensive de masse qu'il s'agit de déclencher, en tirant parti de l'efficacité des injections uniques de pénicilline-retard, ainsi que l'a recommandé pour les campagnes de masse le Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses (29). Cette remarque vaut peut-être tout particulièrement pour l'Afrique, où l'on a observé que les méthodes classiques de lutte antisyphilitique, reposant sur l'administration du traitement en des centres fixes et sur le dépistage des contacts des malades, avaient actuellement peu de chances de conduire aux résultats souhaités. On ne dispose pas encore de tout ce qui serait nécessaire pour pouvoir appliquer des mesures de ce genre, et l'état de développement social des populations intéressées est souvent insuffisamment avancé. Les difficultés de diagnostic dues à la fréquence du chancre mou (91) dans de nombreuses régions et à l' « interférence » de la séropositivité, tenant elle-même à des tréponématoses non vénériennes et quelquefois à d'autres états, sont autant d'arguments en faveur de la méthode, plus radicale, des campagnes de masse (92).

Revenant sur la question de la lutte contre les tréponématoses endémiques à l'échelle mondiale, et envisageant un avenir éloigné, la Conférence a convenu que les administrations sanitaires auraient, pendant de longues années encore, à faire des efforts énergiques. On a proposé qu'une troisième Conférence internationale sur la lutte contre le pian se réunisse en 1958 ou en 1959 dans les Amériques. La convocation de cette conférence dans les Amériques serait en effet de nature à stimuler davantage encore la coordination continentale de la lutte contre le pian dans cette région. D'autre part, le premier symposium international sur le pian s'étant tenu en Asie et le second en Afrique, une conférence dans les Amériques imprimerait un nouvel élan aux mesures coordonnées tendant à rapprocher le monde de cet objectif, désormais en vue, qu'est l'élimination des tréponématoses endémiques. La conférence qui se tiendrait dans les Amériques pourrait faire le point des progrès accomplis d'ici là dans la campagne internationale contre les tréponématoses, en accordant une attention particulière aux services de santé ruraux nécessaires pour suivre l'évolution du pian et réaliser en dernière analyse l'éradication de cette maladie.

6. Enquêtes de contrôle.

6.1. Objectifs

Les enquêtes de contrôle ont pour objet :

1) de poursuivre l'élimination des cas contagieux et des autres cas évolutifs ;

2) de réunir des données permettant d'évaluer les résultats de la campagne considérée dans son ensemble.

Les enquêtes de contrôle s'attachent à dépister et à traiter :

a) les personnes qui, lors de l'enquête initiale de prospection et de traitement, ne présentaient pas de lésions évolutives et qui, par conséquent, en l'absence de traitement total n'ont pas été soignées, mais chez lesquelles sont apparues par la suite des lésions évolutives ou qui ont eu une rechute (y compris les personnes qui étaient en incubation lors de la première enquête, et les cas latents) ;

b) les personnes qui ont échappé à l'enquête initiale de prospection et de traitement ou qui se sont installées dans la région après cette enquête ;

c) les personnes — dont le nombre est relativement faible — qui ont été traitées sans succès contre le pian évolutif lors de l'enquête initiale de prospection et de traitement (100).

Des données présentées, il résulte qu'une forte proportion des cas évolutifs observés lors des enquêtes de contrôle se rencontrent parmi les personnes qui sont arrivées d'une région non traitée depuis la date de l'enquête initiale de prospection et de traitement (58), (89). Par exemple, lors de l'enquête de contrôle effectuée dans les régions hyperendémiques de la Thaïlande, la fréquence du pian évolutif parmi les nouveaux arrivés était de 25,2 contre 4,9 seulement parmi la population initiale (53) (tableau VI). Un autre contingent important de malades que fait apparaître l'enquête de contrôle est constitué par les cas latents qui avaient été décelés, mais non traités, lors de l'enquête initiale de prospection et de traitement. Ce fait prouve une fois de plus combien il est important de coordonner, sans égard aux frontières tribales ou politiques, les campagnes entreprises dans toutes les régions voisines où existent des tréponématoses endémiques.

Tableau VI

Cas contagieux de pian observés dans la population initiale et chez les nouveau-venus lors de l'enquête de contrôle. Campagne antipianique de Thaïlande (53).

Population visitée lors des enquêtes initiales de prospection et de traitement (o/o)	Nombre de cas observés parmi la population initiale lors de l'enquête de contrôle			Nombre de cas observés parmi les nouveaux venus lors de l'enquête de contrôle		
	Nombre de personnes examinées	Nombre de cas de pian évolutif	o/o	Nombre de personnes examinées	Nombre de cas de pian évolutif	o/o
Au-dessus de 90. .	33.056	1.767	5,3	784	175	22,3
80-90.	42.575	1.865	4,4	1.003	268	26,7
Au-dessous de 80 .	38.109	1.920	5,0	1.224	317	25,9
Total . . .	113.740	5.552	4,9	3.011	760	25,2

Dans cette campagne, outre les cas évolutifs, on a traité uniquement les contacts familiaux et les sujets à passé pianique latent dans les régions où la fréquence du pian évolutif dépassait 3,0 o/o lors de l'enquête initiale de prospection et de traitement. La proportion des nouveaux cas chez les nouveaux venus aurait été plus élevée encore si l'on avait appliqué le traitement de masse total.

6.2. Technique

En raison des conditions locales, la technique du porte à porte ne peut pas être toujours considérée comme commode ou nécessaire lors de l'enquête initiale de prospection et de traitement ; cependant, dans de nombreuses régions, on voit dans ce procédé de dépistage une condition indispensable à la réussite des enquêtes de contrôle, celles-ci impliquant une inspection attentive dans chaque foyer effectuée par les soins d'un personnel auxiliaire possédant une formation spéciale (par exemple par des « éclaireurs » du pian, des inspecteurs sanitaires, des assistants sanitaires).

6.3. Fréquence

Les participants ont estimé que la première enquête de contrôle devrait s'effectuer environ six mois, et au maximum un an, après l'enquête initiale de prospection et de traitement, l'échéance dépendant du pourcentage de la population atteint lors de l'enquête ini-

tiale. Plus ce pourcentage est faible, plus tôt il faut procéder à l'enquête de contrôle. Le calendrier des enquêtes de contrôle suivantes sera conditionné par la fréquence du pian évolutif qui aura été constatée. Si les cas contagieux ne dépassent pas 10/0, la situation pourra être considérée comme satisfaisante et l'enquête de contrôle suivante pourra, toujours compte tenu des conditions locales, être reportée jusqu'à douze mois plus tard. Si la fréquence est plus forte, l'intervalle entre les deux enquêtes sera plus court. Bien que les enquêtes de contrôle aient pour objet d'éliminer les nouveaux cas contagieux, il n'est pas toujours nécessaire de charger de cette tâche des équipes complètes de lutte antipianique, celles-ci pouvant être employées plus utilement à étendre la campagne. Toutefois, cette économie n'est possible que si la fréquence des cas contagieux a subi une nouvelle diminution et se maintient à un faible niveau. Dès que les services de santé locaux auront atteint un développement suffisant, c'est à eux que devra incomber ce travail de surveillance. D'un point de vue strictement local, la campagne antipianique peut alors être considérée comme terminée, en tant qu'activité distincte, pour autant, d'une part, qu'on n'ait pas surestimé la capacité des services de santé locaux à prendre la situation en mains, et, d'autre part, qu'on ait pris les mesures pratiques nécessaires à un travail de surveillance efficace.

On s'est posé la question de savoir ce qu'il faut faire quand on ne dispose pas sur place de ressources sanitaires ou bien que les services de santé locaux ne se sont pas installés assez vite pour pouvoir prendre la relève et assurer une surveillance suffisante dans le cadre de leurs activités d'hygiène rurale. En Afrique, par exemple, la mise en place de services de santé peut exiger plus de temps dans certaines régions que dans d'autres. En pareil cas, l'organisation de lutte antipianique doit continuer à faire des enquêtes de contrôle, séparées par des intervalles dépendant de la fréquence observée lors de l'enquête précédente, jusqu'à ce que les services locaux soient à pied d'œuvre. Pareilles enquêtes de contrôle peuvent utilement être combinées avec de nouvelles campagnes de masse contre d'autres maladies transmissibles importantes contre lesquelles on possède des moyens d'action efficaces.

7. Evaluation des résultats.

Dans tout grand programme sanitaire, c'est à longue échéance qu'il convient d'apprécier la valeur sanitaire, sociale et économique des campagnes de masse. Il faut évidemment une évaluation sérieuse et suivie des campagnes elles-mêmes pour mettre en lumière les

modifications qu'il y aurait lieu d'y apporter pour en garantir la réussite (48). Il faut aussi réunir des données pour améliorer les procédures sanitaires et les méthodes techniques ; de plus amples renseignements sur l'épidémiologie du pian sont également nécessaires.

C'est en comparant les données recueillies d'une part lors des enquêtes initiales de prospection et de traitement et d'autre part lors des enquêtes de contrôle portant sur les mêmes populations qu'on mesure l'efficacité des campagnes de masse. La Conférence a examiné de ce point de vue le cas de plusieurs campagnes. A Haïti, de bons résultats ont été obtenus malgré l'insuffisance des données rassemblées lors de l'enquête initiale de prospection et de traitement. La population entière, qui s'élève à 1,8 million d'habitants a été l'objet d'un traitement de masse. La fréquence du pian évolutif (déterminée au moyen d'enquêtes de contrôle par sondages et portant sur 5,6 0/0 de la population traitée à l'origine) était de 0,57 0/0 et celle des cas contagieux de 0,15 0/0 (tableau VII), environ deux ans après le traitement de masse total (97). (Dans cette campagne, on avait administré 0,6 million d'U. de PAM à tous les pianiques évolutifs y compris les personnes à passé pianique, quel que soit leur âge ; les cas latents et les sujets contacts avaient reçu des demi-doses).

Dans une autre campagne (Nigeria orientale), où l'on avait traité toute la population lors de l'enquête initiale, la fréquence du pian évolutif était à l'origine de 13,8 0/0, dont 2,9 0/0 de cas contagieux. Six mois plus tard, des enquêtes de contrôle opérées par des « éclaireurs » du pian dans toute la population ont fait apparaître 0,0 0/0 à 0,6 0/0 de cas contagieux et, douze mois plus tard, 0,0 0/0 à 0,3 0/0 (tableau VIII). Cette réussite du traitement de masse total a été enregistrée aussi bien dans des régions à fréquence élevée que dans des régions à fréquence faible (81). C'est dire, une fois de plus, combien il est important de traiter également les personnes qui, lors de l'enquête, ne présentaient pas de lésions évolutives. Au cours de la première partie de la campagne dans l'est de la Nigeria, la dose maximum administrée aux cas évolutifs a été de 1,8 méga-unité ; aux cas latents à passé pianique on a injecté 1,2 méga-unité et aux contacts 0,6 méga-unité. Dans la deuxième partie de la campagne, on a ramené à 1,2 méga-unité la dose maximum pour les cas contagieux. (Dans la Nigeria, depuis août 1955, on a administré des injections uniques de 1,2 million d'U. de PAM aux adultes atteints de pian évolutif et une dose proportionnellement moindre aux enfants, selon l'âge).

Dans les îles Salomon britanniques (43), où l'on a appliqué une variante du traitement total de masse contre le pian (en liaison avec la vaccination par le BCG et avec une enquête sur la lèpre et la

Tableau VII

Résultats des enquêtes « par sondage » faites en 1954-1955 à la suite du traitement de masse du pian par le PAM à Haïti (97).

Département	Population	Pourcentage atteint par le traitement	Intervalle entre le traitement et l'enquête (mois)	Nombre de personnes examinées lors de l'enquête	Population examinée (o/o)	Nombre de cas (contagieux et non contagieux)	Taux de fréquence (o/o)
Département du Sud . . .	740.171	62,5 (*)	30	38.775	5,2	307	0,8
Bainet et Côtes de Fer . .	91.099	8,3 (**)	12	9.207	10,1	44	0,5
Département du Nord . .	540.196	96,5	26	17.004	3,1	55	0,3
Ile de Lagonave	26.910	99,0	16	2.878	10,7	23	0,8
Saint-Marc	43.128	97,2	18	4.493	10,4	14	0,3
Hinche	36.524	95,1	36	4.004	11,0	30	0,7
Verrettes et La Chapelle . .	43.281	98,5	19	4.025	9,3	6	0,15
Département du Nord-Ouest .	52.496	97,6	27	5.061	9,6	15	0,3
Département de l'Ouest . .	56.926	99,1	28	6.177	10,9	24	0,4
	1.630.731	—	(moyenne) 23,5	91.624	5,6	518	0,57

(*) Avant l'enquête, cette zone avait été traitée selon la méthode des consultations quotidiennes, des inspecteurs installant des dispensaires mobiles où les habitants étaient invités à se présenter. Après l'enquête, certaines zones du Département du Sud ont été traitées à nouveau selon la méthode du traitement de masse intensif, avec « peignage » porte à porte.

(**) Un dispensaire antipianique spécial a fonctionné dans la région de Bainet-Côtes de Fer du 17 février 1951 au 13 juin 1953, période au cours de laquelle 35.497 pianiques ont été traités. En juillet 1953, cette région a fait l'objet d'opérations entreprises selon la méthode du porte à porte et seuls les cas de pian et les sujets contacts évidents ont été traités.

Tableau VIII

Cas contagieux relevés lors de l'enquête initiale de prospection et de traitement et lors des enquêtes de contrôle dans la campagne antipianique de la Nigeria : données provenant du secteur d'Igbo-Etiti, cercle de Nsukka (Est-Nigeria), 1955 (81).

Population recensée	Village	Population examinée (o/o)	Enquête initiale de prospection et de traitement (ETPT)	Enquête de contrôle	
			Pourcentage des cas contagieux	Pourcentage des cas contagieux	
				6 mois après l'EIPT	12 mois après l'EIPT
2.615	Nrobo.	101,0	4,6	0,3	0,3
3.680	Nkpologu.	92,8	4,0	0,1	0,07
5.672	Ugbene.	98,4	3,8	0,02	0,05
4.996	Obimo-Ikwoka.	98,5	3,6	0	0
6.551	Edem.	96,7	2,8	0,2	0,3
1.514	Okutu.	117,0	2,8	0,3	0,2
4.210	Uvuru.	78,5	2,4	0	0
3.194	Okpuje.	67,3	2,4	0,6	0
4.080	Abii.	104,0	2,2	0	0
6.625	Ibagwa-Ani.	76,5	2,0	0,4	0,1
5.377	Nibo.	108,0	1,8	0,3	0
2.579	Eror-Uno.	87,6	1,6	0,1	0,1
881	Akpugo-Udueme.	89,0	1,4	0	0
Total : 51.974		95,4	2,9	0,19	0,09

tuberculose), la fréquence du pian a été ramenée de 20,3 o/o à 1,9 o/o en l'espace d'une année.

Les méthodes d'enregistrement des cas et la terminologie employée ne sont pas uniformes, ce qui rend souvent difficile la comparaison des résultats provenant de pays différents. A cela s'ajoutent d'autres variables, parmi lesquelles la fréquence initiale, l'inclusion dans le « total des cas », ou l'exclusion, des cas latents a passé pianique, le milieu général et local, les méthodes appliquées et la politique de traitement choisie ; à propos de ce dernier facteur, le traitement (ou le non-traitement) des cas latents et des contacts joue un grand rôle dans la comparabilité des résultats. Une standardisation plus poussée des méthodes et une plus grande uniformité de la terminologie et des procédés d'enregistrement des cas devraient permettre d'écarter certaines difficultés. La Conférence a discuté la question des archives et des relevés, ainsi que le problème de l'emploi

d'indices de valeur pour juger de l'efficacité des opérations. A ce propos, on a suggéré qu'au lieu de mesurer le réservoir contagieux subsistant lors des enquêtes de contrôle en recourant aux *taux de fréquence* (nombre de cas observés à des moments donnés et exprimés en pourcentages, par exemple 0,6 0/0), il serait plus utile d'utiliser un *taux d'incidence* (nombre de cas nouveaux survenant pendant une période donnée, rapportés à un dénominateur plus grand), par exemple le nombre de cas contagieux sur 10.000 habitants en une année, soit 60/10.000 p. a.

Cette méthode aiderait à conserver le sens des proportions quand le réservoir de contagieux devient très faible. On a reconnu que le taux d'incidence est couramment employé pour exprimer la morbidité dans le cas de nombreuses maladies transmissibles à déclaration obligatoire, notamment la diphtérie, la pneumonie, la syphilis, la poliomyélite.

Il se peut que les cas contagieux relevés lors des enquêtes initiales de prospection et de traitement soient le produit cumulé d'environ quatre années de transmission de la maladie. Si donc la fréquence des cas contagieux lors de l'enquête de contrôle effectuée une année plus tard est réduite à un quart, il est alors possible que la diminution du taux de transmission n'ait pas — d'un point de vue administratif — été aussi importante qu'il semblerait.

8. Activités consécutives à la campagne.

8.1. Intégration des campagnes antipianiques dans les services de santé permanents de la collectivité

Une condition préalable à l'amélioration des services de santé dans les pays peu développés est la création d'échelons sanitaires locaux, dont le rôle dans la lutte contre les maladies transmissibles a été indiqué par le Comité d'experts de l'OMS pour l'Administration de la Santé publique à sa première session, en 1952 (34). Au cours de sa deuxième session, tenue en 1953 (30), ce comité a examiné d'une façon très approfondie les fonctions importantes des centres de santé et des centres secondaires des services de santé ruraux et a appelé l'attention sur la valeur d'une participation active de la collectivité à leur établissement.

Par la rapidité et par le caractère spectaculaire de ses résultats dans le traitement des tréponématoses, la pénicilline aide puissamment à gagner l'appui de la population et à faire comprendre à celle-ci l'utilité de l'action sanitaire en général. Grâce à l'atout que constituent la bonne volonté et l'intérêt suscités dans la collectivité, les

administrateurs sanitaires sont alors en mesure d'étudier comment il conviendrait d'organiser la *population* à des fins sanitaires (34). Autant que possible, il est donc de bonne politique de mettre à exécution les plans de création de centres de santé ruraux, au moment où commencent les campagnes de lutte contre les tréponématoses endémiques dans les régions où de tels centres n'existent pas encore. Il est préférable que les centres de santé ruraux aient déjà commencé de fonctionner avant que la campagne contre les tréponématoses ne passe à d'autres régions, afin qu'ils puissent collaborer à l'élimination de la maladie, à la réduction du nombre des enquêtes de contrôle et, en dernière analyse, à l'éradication de l'infection.

En examinant les divers aspects de l'intégration des campagnes antipianiques dans les services de santé permanents de la collectivité, la Conférence a insisté sur le rôle que doit jouer le personnel local qui a été formé au cours de la campagne de masse dans les mesures de lutte permanente contre la maladie, notamment dans les « opérations de nettoyage » qui font suite à la phase intensive des opérations (68), (77), (86). La Conférence a également souligné l'utilité de l'examen systématique des écoliers pour le dépistage précoce.

D'autre part, les participants ont mis en relief plusieurs des principes applicables à l'organisation des services de santé ruraux qui ont été exposés par le Comité d'experts de l'Administration de la Santé publique (30). La Conférence a insisté sur le fait que les activités consécutives aux campagnes devraient autant que possible être coordonnées avec d'autres services — scolaires, agricoles, vétérinaires — et avec des organisations privées à but social ou politique. Une attention toute particulière doit être accordée à la nutrition. En matière de lutte contre les tréponématoses, il importe spécialement : *a*) d'améliorer les communications par route, si elles sont mauvaises (« le pian commence où la route s'arrête »), et *b*) de prendre des mesures générales d'hygiène et d'assainissement, notamment d'approvisionner les villages en eau salubre.

La Conférence a souligné (28) l'importance de l'éducation sanitaire, qu'il s'agisse de l'hygiène au foyer ou de l'hygiène générale de la collectivité. Il faut aussi que les campagnes de lutte contre le pian et contre les autres maladies soient conçues et organisées de façon à mener vers la création durable de bons services de santé ruraux s'inscrivant dans le cadre du développement général des pays (104).

La Conférence a émis l'avis que les comités d'experts et autres groupes compétents de l'OMS (par exemple les Comités d'experts de l'Assainissement, de l'Education sanitaire et de l'Administration de la Santé publique) voudraient peut-être étudier à la lumière de l'expérience les perspectives de progrès sanitaire et social qu'ouvre

le succès des campagnes contre les tréponématoses endémiques et l'occasion ainsi offerte pour l'organisation coordonnée d'activités dans ce domaine.

8.2. Amélioration du milieu

La Conférence a estimé qu'au nombre des principales raisons qui ont pu provoquer dans le passé certains échecs de la lutte contre les tréponématoses endémiques figurent les suivantes : *a*) il n'existait pas de traitements susceptibles d'être administrés en une seule séance et permettant ainsi d'attaquer le problème sur le plan de la santé publique ; rares étaient les malades qui suivaient jusqu'au bout les longs traitements nécessaires à l'époque des arsenicaux et du bismuth ; *b*) les opérations n'étaient pas entreprises dans toutes les régions infectées, et les campagnes subissaient des interruptions ; *c*) on ne procédait généralement pas à l'examen systématique de toute la population ; un grand nombre de cas évolutifs et de cas latents échappaient aux enquêteurs, d'où création de nouveaux foyers de contagion ; *d*) on se plaçait souvent au point de vue du clinicien plutôt qu'à celui de l'épidémiologiste, de sorte que, si l'on traitait les cas évolutifs, on négligeait les cas latents et les sujets contacts, d'où, là encore, création de nouveaux foyers de contagion ; *e*) enfin, et ce facteur est très important, on ne faisait pour ainsi dire rien que combattre l'insalubrité et pour améliorer des niveaux de vie très bas, d'où pérennité de conditions épidémiologiques favorables à la persistance de la maladie (31).

Les inconvénients *a*) à *d*) peuvent maintenant être évités grâce aux méthodes dont on dispose pour les campagnes modernes de traitement de masse. Cependant, après l'achèvement de ces campagnes, le milieu reste souvent favorable à la réintroduction de la maladie et à la persistance de sa propagation sous forme endémique. Il est donc indispensable de faire tous les efforts possibles pour améliorer les conditions de vie — au sens le plus large du terme — dans les régions rurales les moins développées (30), (106).

On a posé en axiome que l'amélioration économique se traduit nécessairement par l'amélioration de la santé de la population intéressée et, d'autre part, que les mesures sanitaires jouent un rôle dans l'amélioration du milieu économique. D'une façon générale, la réduction de la mortalité et de la morbidité que permet de réaliser la lutte active contre les maladies transmissibles (par exemple la lutte antipaludique) dans les régions sous-developpées, et l'accroissement de la main-d'œuvre active qui en résulte dans les classes d'âge économiquement productives contribuent à cette fin. En ce qui concerne plus particulièrement les tréponématoses endémiques,

notamment le pian, ces maladies constituent un frein à l'essor économique des collectivités agricoles et industrielles en voie de développement. C'est en effet chez les enfants que l'infection s'installe généralement, d'où une incapacité de travail chez les éléments jeunes, des mutilations et l'invalidité chez un pourcentage appréciable de la main-d'œuvre présente et future. La prédilection des lésions pianiques pour les surfaces palmaires et plantaires est importante à cet égard. Au cours de plusieurs campagnes, on a constaté que plus de 50 0/0 des pianiques souffraient de lésions palmaires et plantaires douloureuses et invalidantes, et 10 0/0 environ de lésions tardives défigurantes ou proches de l'infirmité. Or il est possible de prévenir ces manifestations, comme d'autres aussi, en arrêtant la transmission du pian au moyen de campagnes de pénicillinothérapie de masse qui guériront les lésions. De plus, le coût est relativement faible : environ US $ 60.000 à 80.000 par million d'habitants dans le Sud-Est asiatique, compte tenu de toutes les dépenses engagées tant par les autorités nationales que par les institutions internationales.

9. Résumé et conclusions.

9.1. Campagnes de masse et hygiène rurale

Dans les régions rurales de la zone tropicale vivent environ 400 millions de personnes, dont la moitié peut-être sont exposées au pian et à d'autres tréponématoses endémiques.

Dans de vastes régions rurales, on a réussi à éliminer les tréponématoses endémiques en tant que problème de santé publique en entreprenant des campagnes de masse comportant l'administration en injections uniques d'une pénicilline-retard peu onéreuse. Aucun phénomène de pénicillino-résistance chez les tréponèmes n'a pour l'instant été établi ; quant aux effets secondaires des injections de pénicilline, ils ne sont pas tels que la santé publique doive se laisser arrêter par eux dans le cas des populations rurales atteintes de tréponématoses endémiques justifiant le déclenchement d'une campagne en règle.

Les campagnes de masse ont donné des résultats spectaculaires et rapides intéressant de vastes populations. Environ 50 millions de personnes ont déjà été examinées et 15 millions ont été traitées à la pénicilline dans les campagnes de masse entreprises par des administrations sanitaires avec l'aide de l'OMS et du FISE. Ces campagnes ont été exécutées par des auxiliaires possédant une formation élémentaire, mais bien encadrés, qui peuvent ensuite être affectés

à d'autres opérations médicales et employés dans les services de santé locaux.

Les campagnes de masse contre les maladies transmissibles endémiques, telles que la maladie du sommeil, le trachome, le pian, etc., sont dirigées avant tout contre la maladie qui revêt le plus d'importance dans la région considérée au moment considéré. Les autres activités sanitaires à entreprendre simultanément sur le terrain doivent être adaptées à l'organisation et au rythme de la campagne principale pour ne pas manquer le but essentiel. Dans certaines régions, le dépistage des cas de lèpre et les vaccinations ont pu être rattachés utilement aux campagnes de masse contre les tréponématoses endémiques.

Les résultats de ces campagnes sont si manifestement bénéfiques que les villageois et leurs dirigeants sont conduits à acquérir une meilleure intelligence des problèmes de santé. Il en est résulté dans bon nombre de régions une utile participation de la collectivité à l'action des services de santé ruraux, et les services sanitaires indispensables peuvent ainsi s'installer plus rapidement dans le sillage des campagnes de masse.

Les tréponématoses endémiques attaquent les jeunes. Or les pays en voie de développement rapide ont un besoin accru de main-d'œuvre. Les campagnes de masse contre les tréponématoses endémiques ont donc l'utile effet d'augmenter la main-d'œuvre disponible pour l'agriculture et l'industrie et de réduire les dépenses à engager pour maintenir la santé des travailleurs.

Les campagnes de masse sont relativement peu coûteuses et n'exigent que de faibles investissements. Dans les campagnes entreprises en Asie du Sud-Est, la dépense totale, y compris la pénicilline, les transports, le personnel local, les services administratifs, etc. s'établit maintenant à US $ 60.000 à 80.000 (£ 20.000 à £ 30.000) par million de personnes examinées.

En conséquence, la Conférence recommande :

1) que l'OMS appelle l'attention des gouvernements et des organisations internationales intéressées sur les avantages que présentent, du point de vue de la santé publique et sur le plan social et économique, les campagnes de masse tendant à l'éradication des tréponématoses endémiques, en particulier le pian ;

2) que les administrations sanitaires mettent à profit la situation favorable actuelle en organisant de telles campagnes là où elles n'ont pas encore été entreprises, ou en étendant d'une façon coordonnée et rapide les programmes en cours, aussi bien à l'échelon national qu'en collaboration avec les pays voisins, afin d'empêcher que l'infection ne se réintroduise à partir de régions d'où elle n'a pas encore été éliminée ;

3) que l'on comprenne pleinement les possibilités qu'offrent les campagnes de masse pour la création ou le renforcement de services de santé ruraux et d'autres services destinés à la collectivité et que l'on prévoit autant que possible, dans l'organisation de la lutte contre les tréponématoses, les services et les fournitures indispensables à cet effet.

9.2. L'offensive africaine

L'Afrique est, de tous les continents, celui qui renferme le plus vaste réservoir de tréponématoses endémiques : rien que pour le pian, on estime que ce réservoir se compose de quelque 25 millions de cas. La plupart d'entre eux se rencontrent entre les latitudes 20° N et 20° S et dans les régions traversées par ces parallèles.

Il existe de multiples frontières politiques qui ne coïncident pas avec des barrières géographiques ou des frontières tribales susceptibles de limiter la propagation de l'infection.

L'Afrique est d'autre part le théâtre d'importants déplacements d'individus et de groupes de population, ceux-ci franchissant des distances plus ou moins grandes ou même traversant tout le continent ; ces mouvements sont inspirés par des motifs économiques, sociaux ou religieux.

Les territoires en cours de développement rapide peuvent ne disposer que de crédits limités pour l'action sanitaire et pourtant avoir besoin d'effectifs croissants de personnel qualifié et semi-qualifié.

Les campagnes de masse contre les maladies endémiques permettent de réaliser l'emploi le plus économique des ressources disponibles et ce sont elles qui apportent les avantages les plus grands à l'ensemble de la population.

Ces différents facteurs spécifiquement africains sont à rapprocher des recommandations générales qui précèdent et des considérations énoncées dans la première section du présent rapport.

En conséquence, la Conférence recommande :

1) qu'une offensive à l'échelle continentale soit lancée en Afrique dans un proche avenir en vue d'obtenir l'éradication des tréponématoses endémiques et en particulier du pian ;

2) que cette offensive, qui devra être coordonnée pour des raisons épidémiologiques, soit organisée et menée de concert par les autorités de régions, de pays et de territoires limitrophes ;

3) que l'OMS accepte la responsabilité de mettre en train le processus de coordination technique des opérations, et que des mesures soient prises aussitôt que possible (conférence d'administrateurs de la santé publique) pour établir un programme concret à long terme

accompagné en particulier d'un exposé complet des problèmes de recrutement et de formation professionnelle, d'une part, et des besoins financiers d'autre part, qu'impliquera la réalisation du programme ;

4) que l'on s'efforce d'obtenir, pour ce programme coordonné d'envergure continentale, dont la réalisation se poursuivra pendant les dix prochaines années, l'assistance mise par le FISE à la disposition des gouvernements pour les campagnes nationales entreprises contre les tréponématoses endémiques conformément aux directives techniques de l'OMS, et que le Conseil d'administration du FISE soit prié d'examiner cette initiative avec bienveillance.

9.3. Principes techniques

A la différence de l'assistance médicale donnée aux individus malades qui en attendent un soulagement quand ils peuvent y recourir, les campagnes de masse apportent leurs bienfaits à la population tout entière dans le cadre de la santé publique.

Les campagnes de masse contre les tréponématoses endémiques visent avant tout à briser la chaîne de l'infection et à interrompre ainsi la transmission, ce qui permet de rayer ces maladies du nombre des problèmes de santé publique et, en fin de compte, d'en réaliser l'éradication. Elles visent en outre à favoriser l'organisation de services de santé ruraux et à contribuer à l'élévation du niveau de vie de la population.

L'expérience de la lutte contre le pian et contre d'autres tréponématoses endémiques dans différentes parties du monde montre l'importance de certains principes qui ont déjà été formulés par le Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses (OMS). Ces principes concernent l'efficacité des campagnes envisagées dans leurs rapports avec leurs objectifs immédiats et lointains. Les administrations sanitaires qui exécutent ou préparent des campagnes de traitement de masse contre les tréponématoses endémiques ont grand intérêt à s'en inspirer.

En conséquence, la Conférence recommande :

1) que toutes les étapes de la campagne depuis l'Enquête initiale, de prospection et de traitement (EIPT) jusqu'à la consolidation et aux activités ultérieures, soient planifiées dès le début, et que les dispositions appropriées, financières et autres, soient prévues ;

2) que l'Enquête initiale de prospection et de traitement atteigne tous les habitants de la zone d'opérations (campagne à 100 0/0) ; une campagne atteignant moins de 90 0/0 de la population repose sur des bases insuffisantes ;

3) que le traitement (« politique de traitement ») vise non seule-

ment les cas évolutifs mais aussi les cas latents et les contacts ;

4) que, lors de l'Enquête initiale de prospection et de traitement et lors des enquêtes de contrôle, on administre de la pénicilline-retard (PAM* ou préparation équivalente) en injections uniques à raison de 0,6 million d'U. au minimum pour les sujets de moins de 15 ans et de 1,2 million d'U. pour les adultes en cas de pian évolutif, cette dernière dose étant considérée comme suffisante sur le plan de la santé publique (la moitié des doses indiquées ci-dessus pour la protection des sujets non atteints de pian évolutif) ;

5) que la progression de la campagne soit rapide et uniforme afin que les zones protégées constituent des blocs de plus en plus vastes ;

6) que des enquêtes de contrôle périodiques, faisant partie intégrante des campagnes, soient menées jusqu'à ce qu'aient été établis des services de santé ruraux suffisants pour assurer en permanence une surveillance efficace ;

7) qu'à toutes les étapes des campagnes, un effort parallèle soit fait pour élever le niveau de vie de la population.

9.4. Coordination des recherches

Nos connaissances sur l'épidémiologie des tréponématoses endémiques présentent de nombreuses lacunes. On a décelé certains facteurs généraux tenant au milieu ambiant qui sont favorables à la transmission des tréponèmes, mais on manque encore de données certaines sur la nature des mécanismes directs et indirects de transmission pendant le jour ou pendant la nuit. Si ces phénomènes étaient mieux connus, on pourrait peut-être lutter plus facilement contre les tréponématoses en dressant des barrières protectrices simples entre l'hôte et le contage.

Des progrès techniques au laboratoire et ailleurs ont rendu possible ces dernières années l'étude de quelques-uns des aspects fondamentaux de la biologie des tréponématoses. Aussi de nouvelles connaissances s'accumulent-elles peu à peu sur ces infections et sur les rapports qu'elles ont entre elles. Il se dégage progressivement un schéma dans lequel les tréponématoses s'apparentent plus étroitement aux autres processus infectieux. L'étude de ces infections pénètre dans le domaine proprement dit de la médecine et de la biologie, empruntant à certaines sphères de la recherche médicale et apportant des données à d'autres secteurs. Comme les premiers résultats sont déjà encourageants, il est naturel de penser que ces féconds rapprochements d'acquisitions nouvelles se poursuivront dans

(*) Pénicilline G procaïnée dans l'huile additionnée de 2 o/o de monostéarate d'aluminium.

des conditions favorables. Une coordination suivie des recherches dans ce domaine est extrêmement souhaitable et elle peut-être assurée sur le plan international par l'entremise de l'OMS.

Pour la suite des travaux effectués sur ces importants problèmes, il est recommandé :

1) que des recherches soient entreprises *a*) pour déterminer plus exactement le mécanisme de transmission directe du pian et les divers agents possibles de transmission indirecte ; et *b*) pour déterminer la fréquence exacte des cas d'infection généralisée dans les tréponématoses endémiques ;

2) que des études plus poussées soient faites sur les questions de laboratoire intéressant, d'une part, les réactions secondaires provoquées par la pénicilline et, d'autre part, le phénomène de sensibilisation chez l'hôte, et que le Laboratoire international des Tréponématoses continue à surveiller l'acquisition éventuelle, par les tréponèmes, d'une résistance à la pénicilline ;

3) que les modes d'adaptation et de mutation des tréponèmes soient plus particulièrement étudiés en ce qui concerne l'action des antibiotiques et de la radioactivité ; et que l'on examine les aspects immuno-chimiques des constituants sérologiquement actifs du corps et de la capsule du tréponème afin d'améliorer les méthodes destinées à mettre en évidence l'existence d'anticorps spécifiques de groupe ou d'espèce.

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. — *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, n° 15.
2. Hill (K. R.). — Non-specifics factors in the epidemiology of yaws. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, n° 15, 17-47).
3. Hackett (C. J.). — Extent and nature of the yaws problem in Africa. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, n° 15, 129-181).
4. Vaucel (M. H.). — Le pian dans les territoires africains français. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, n° 15, 183-207).
5. Guimarães (F. N.). — Yaws in Brazil. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, n° 15, 225-235.
6. Jungalwalla (N.). — Planning for yaws control in South-East Asia. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, n° 15, 213-220).

7. Petrus (E.), Levitan (S.), Paoliello (A.) et Nicol (R.). — La campagne antipianique en Haïti. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, nº 15, 261-269).
8. Soetopo (M.) et Wasito (R.) — Experience with yaws control in Indonesia. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, nº 15, 273-289).
9. Levitan (S.), Rodriguez (C.), Jacobs (J. C.), Petrus (E.). et Durant (J. B.). — The treatment of infectious yaws with one injection of penicillin. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, nº 15, 55-72).
10. Kitchen (D. K.), et Rein (C. R.). — Time-dosage relation in penicillin therapy with special reference to yaws. I. Laboratory basis for effective therapy. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, nº 15, 77-89).
11. Rein (C. R.) et Kitchen (D. K.). — Time-dosage relation in penicillin therapy with special reference to yaws. II. Clinical basis for effective therapy. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, nº 15, 91-102).
12. Hackett (C. J.). — Consolidation phase of yaws control experiences in Africa. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, nº 15, 299-341).
13. Cruz (A. H.). — Integration of yaws control into the permanent health structure of the Philippines. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, nº 15, 345-351).
14. Troupin (J. L.), Reynolds (F. W.) et Guthe (T.). — Yaws control an opportunity for promoting rural health services. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, nº 15, 355-360).
15. Bonne (W. M.), Guthe (T.) et Reynolds (F. W.). — The role of the World Health Organization in yaws control. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, nº 15, 371-375).
16. Keeny (S. M.). — The role of United Nations International Children's Emergency Fund in yaws control. Dans : *Premier Symposium international sur la lutte contre le pian*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, nº 15, 379-388).
17. Organisation Mondiale de la Santé, Comité d'Experts des Maladies vénériennes. — *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1950, 13.
18. Hudson (E. H.). — *Treponematosis*, New-York, 1946.
19. Chaglassian (H. T.), Bustani (N.) et Anderson (H. H.). — Endemic treponematosis (balash or bejel) in Saudi Arabia. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1952, 1, 826-830.

20. Willcox (R. R.). — Njovera : an endemic syphilis of Southern Rhodesia. Comparison with bejel. *Lancet*, 1951, **1**, 558-561.
21. Murray (J. F.), Merriweather (A. M.), Keen (P.) et Sachs (S. B.). — Endemic extravenereal treponematosis in Bechuanaland. *Med. ill.* (Lond.), 1952, **6**, 407-410.
22. Taylor (W. N.). — Endemic syphilis in a South African Community. *S. Afr. med. J.*, 1954, **28**, 176-178.
23. Hewer (T. F.). — Syphilis in the tropics. *Bristol med.-chir. J.*, 1938, **55**, 217-234.
24. McFadzean (J. H.), McCourt (J. F.). — Treponematoses in Gambia : preliminary communication. *Brit. med. J.*, 1954, **2**, 1270-1271.
25. Mathurin (L.). — La syphilis au Niger : son traitement par la pénicilline. *Méd. trop.* (*Marseille*), 1953, **13**, 169-181.
26. Nigeria, Department of Medical Services. — *Annual Report on the Medical Sercives for the year* 1952-1953, Lagos, 1954
27. Guthe (T.) et Willcox (R. R.). — Treponematoses : a wo problem. *Chron. Org. mond. Santé*, 1954, **8**, 41-122.
28. Organisation Mondiale de la Santé, Comité d'experts de l'Education sanitaire de la Population. — *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1954, **89**.
29. Organisation Mondiale de la Santé, Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses. — *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1953, **63**.
30. Organisation Mondiale de la Santé, Comité d'experts de l'Administration de la Santé publique. — *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1954, **83**, 7, 28.
31. Grin (E. I.). — *Epidemiology and control of endemic syphilis : report on a mass treatment campaign in Bosnia*, Genève (*Organisation Mondiale de la Santé : Série de Monographies*, 1953, nº 11).
32. Grin (E. I.), Guthe (T.), La-Ong Payanandana, D'Mello (J. M. F.) et Swaroop (S.). — The treponematosis control program of the World Health Organization : the treatment of yaws with benzathine penicillin G. *Amer. J. Syph.*, 1954, **38**, 397-404.
33. Iskrant (A. P.), Remein (Q. R.) et Donohue (J. F.). — Evaluation of antisyphilitic therapy with intensive follow-up. III. Statistical method of analysis and its critical evaluation. *J. vener. Dis. Inform.*, 1951, **32**, 371-375.
34. Organisation Mondiale de la Santé, Comité d'Experts de l'Administration de la Santé publique. — *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1952, **55**, 15, 31.
35. Smith (D.). — Communication to WHO, 1955.
36. Hackett (C. J.) et Guthe (T.). — Some important aspects of yaws eradication. *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **15** *(sous presse)*.
37. McLeod (C. P.), Magnuson (H. J.) et Huffman (D. C.). — Etude sur l'immunité croisée entre la syphilis et le pian chez des lapins traités par la pénicilline : Partie I. *J. vener. Dis. Inform.*, 1951, **32**, 305-309.
38. McLeod (C. P.) et Magnuson (H. J.). — Etude de l'immunité croisée entre la syphilis et le pian chez des lapins traités par la pénicilline : Partie II. Apparition d'une réinfection asymptomatique (document de travail non publié WHO/VDT/140), 1955.

39. Smith (C. A.), Kamp (M.), Olansky (S.) et Price (E. V.). — Benzathine penicillin G in the treatment of syphilis. *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **15** *(sous presse)*.
40. Davies (J. N. P.). — Syphilis in Uganda. *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **15** *(sous presse)*.
41. Petrus (E.). — Considérations générales concernant la lutte contre le pian, notamment d'ordre financier et économique, et rôle de l'assistance internationale dans la campagne (document de travail non publié WHO/VDT/143), 1955.
42. Beaux (J. de). — Lutte contre le pian dans les Iles Salomon britanniques et notamment rôle du médecin de district (document de travail non publié WHO/VDT/144), 1955.
43. Beaux (J. de). — Effective combination of other field activities with yaws campaigns (document de travail non publié WHO/VDT/145 Rev. 1), 1955.
44. Lotte (A. J.). — La contribution d'Eugène Jamot au succès des équipes mobiles (document de travail non publié WHO/VDT/146), 1955.
45. Munoz (A. T.). — Le programme de lutte contre la pinta au Mexique (document de travail non publié WHO/VDT/147), 1955.
46. Hume (J. C.) et Facio (G.). — An analysis of the results of the treatment of yaws with a single injection of procaine penicillin with 2 0/0 aluminium monostearate. *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **15** *(sous presse)*.
47. Lotte (A. J.). — Logistique et stratégie en hygiène mobile (document de travail non publié WHO/VDT/149), 1955.
48. Macchiavello (A.). — Principes de l'évaluation des projets (document de travail non publié WHO/VDT/150), 1955.
49. Cruz Ferreira (F. S. da) et Sterenberg (H.). — Quelques aspects du pian au Libéria (document de travail non publié WHO/VDT/151), 1955.
50. Bendel (E. G. H.). — Considérations sur les campagnes de masse contre le pian (document de travail non publié WHO/VDT/152), 1955.
51. Bendel (E. G. H.). — L'association des campagnes contre le pian à d'autres activités sur le terrain (document de travail non publié WHO/VDT/153), 1955.
52. Maury (P. H.). — Facteurs matériels et psychologiques dans la préparation et la gestion d'une campagne de masse (document de travail non publié WHO/VDT/154), 1955.
53. La-Ong Payanandana et Somboon Vachrotai. — Resurvey : a principle of yaws control (document de travail non publié WHO/VDT/155), 1955.
54. Grin (E. I.). — Endemic syphilis and yaws. *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **15** *(sous presse)*.
55. Tross (F.). — Extension d'une campagne de masse dans une région composée de nombreuses îles (Iles Fidji) (document de travail non publié WHO/VDT/157), 1955.
56. Keeny (S. M.) — Problèmes d'approvisionnement et de transport dans une campagne de lutte antipianique (document de travail non publié WHO/VDT/158), 1955.
57. Tross (F.). — Pian et syphilis aux Iles Fidji (document de travail non publié WHO/VDT/159), 1955.

58. Guimarães (F.) Nery. — L'importance des enquêtes de contrôle dans la lutte contre le pian (document de travail non publié WHO/VDT/160), 1955.

59. Brumpt (V.). — Contribution à l'étude des possibilités et des méthodes permettant d'associer à la lutte contre le pian d'autres mesures de santé publique (document de travail non publié WHO/VDT/161), 1955.

60. Ridet (J.). — Le rôle de la sérologie et des autres techniques de laboratoire dans les campagnes de masse contre les tréponématoses (document de travail non publié WHO/VDT/162), 1955.

61. Ridet (J.). — Résultats obtenus dans le traitement du pian ou des tréponématoses par des préparations de pénicilline-retard : propriétés et possibilités d'application de la pénicilline G-benzathine dans des campagnes de masse (document de travail non publié WHO/VDT/163), 1955.

62. Taillefer-Grimaldi. — Considérations pratiques relatives aux campagnes antipianiques de masse, notamment en ce qui concerne les diverses catégories de personnel auxiliaire, le rôle de ce personnel dans les campagnes, le recrutement et la formation professionnelle, la surveillance à exercer sur ce personnel et la mesure dans laquelle on peut lui faire confiance, son emploi dans l'avenir et sa formation complémentaire (document de travail non publié WHO/VDT/164), 1955.

63. Vaucel (M. A.). — La politique française à l'égard de la lutte contre le pian et les autres tréponématoses endémiques (document de travail non publié WHO/VDT/165), 1955.

64. Cauvin. — Résultats obtenus dans le traitement du pian ou des tréponématoses par des préparations de pénicilline-retard (document de travail non publié WHO/VDT/166), 1955.

65. Cauvin. — La syphilis vénérienne et les autres infections vénériennes dans les zones de tréponématoses non vénériennes (document de travail non publié WHO/VDT/167), 1955.

66. Cauvin. — Recrutement, formation et utilisation des infirmiers autochtones pour une campagne antipianique (document de travail non publié WHO/VDT/168), 1955.

67. Campbell (N. G. D.). — The results in mass campaigns of the treatment of active cases only (document de travail non publié WHO/VDT/169), 1955.

68. Campbell (N. G. D.). — The importance of post-campaign activity, as shown in south-eastern Sierra Leone following the yaws campaign of the late Dr Harding (document de travail non publié WHO/VDT/170), 1955.

69. Nicol, Ross (D.). — Field personnel in yaws campaigns (document de travail non publié WHO/VDT/171), 1955.

70. Nicol (D. Ross.). — Planning for yaws control by health administrations (document de travail non publié WHO/VDT/172), 1955.

71. Nicol (D. Ross.). — Field considerations in yaws mass campaigns (document de travail non publié WHO/VDT/173), 1955.

72. Cruz (A. H.). — A report on the progress of yaws control in the Philippines (document de travail non publié WHO/VDT/174), 1955.

73. Fawkes (M. A.). — A short history of yaws in Trinidad (document de travail non publié WHO/VDT/175), 1955.
74. Clark (E. G.), Tuller (J. V.) et Richman (T.), Lefoy. — Voluntary effort in the yaws programme : the role of the International Union against the Venereal Diseases and the Treponematoses (document de travail non publié WHO/VDT/176), 1955.
75. Willcox (R. R.). — Prevalence of venereal diseases in British West Africa (document de travail non publié WHO/VDT/177), 1955.
76. La-Ong Payanandana et Somboon Vachrotai. — Review of the treponematoses-control programme in Thailand (document de travailnon publié WHO/VDT/178), 1955.
77. Cruz Ferreira (F. S. da). — Some remarks on yaws control in Africa (document de travail non publié WHO/VDT/179), 1955.
78. Murphy (G. G.). — A yaws campaign in the Kigezi District of Uganda (with some reference to treatment policies) (document de travail non publié WHO/VDT/180), 1955.
79. Huggins (D. R.). — Methods for obtaining community co-operation (document de travail non publié WHO/VDT/181), 1955.
80. Murray (J. F.) et Merriweather (A. M.). — Endemic syphilis in Bechuanaland. *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **15** *(sous presse)*.
81. Zahra (A.). — The yaws eradication campaign in Nsukka Division, Eastern Nigeria : a preliminary review. *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **15** *(sous presse)*.
82. Scott (D.). — Treatment policies in areas of medium clinical prevalence (5-10 0/0) (document de travail non publié WHO/VDT/184) 1955.
83. Kranendonk (O. J. M.). — Preliminary report on yaws control in Netherlands New Guinea (document de travail non publié WHO/VDT/185), 1955.
84. Tallack (R. J. K.). — Epidemiology of yaws in Zanzibar and Pemba (document de travail non publié WHO/VDT/186), 1955.
85. Meredith (J. S.). — The Bukoba syphilis campaign (document de travail non publié WHO/VDT/187), 1955.
86. Wasito (R.). — Post-yaws-campaign measures in the general health programme : consolidation and post-campaign activities (document de travail non publié WHO/VDT/188), 1955.
87. Bendel (E. G. H.). — Planning for yaws control by health administrations (document de travail non publié WHO/VDT/189), 1955.
88. Varela (G.). — Epidémiologie de la pinta (document de travail non publié WHO/VDT/190), 1955.
89. Scott (D.). — Yaws lesions found at resurveys : importance of persons arriving in an area after, or missed at, the Initial Treatment Survey in disturbing control measures (document de travail non publié WHO/VDT/191), 1955,
90. McLetchie (J. L.). — Lessons from mass campaigns against endemic diseases (document de travail non publié WHO/VDT/192), 1955.
91. Willcox (R. R.). — Problems in the management of venereal syphilis in Africa (document de travail non publié WHO/VDT/193), 1955.
92. Willcox (R. R.). — Limitations of diagnostic tests for syphilis in Africa (document de travail non publié WHO/VDT/194), 1955.

93. Organisation Mondiale de la Santé. — Enquêtes cliniques et sérologiques par sondages dans les campagnes antipianiques (document de travail non publié WHO/VDT/195), 1955. Voir aussi nº 36.

94. Organisation Mondiale de la Santé. — An international scientific nomenclature of yaws lesions (document de travail non publié WHO/VDT/196, Rev. 1), 1956.

95. Organisation Mondiale de la Santé. — Glossary of terms used in mass campaigns against yaws (document de travail non publié WHO/VDT/197), 1956.

96. Limbos (P. A. J.). — La syphilis chez l'indigène du Congo belge : ses rapports avec le pian (document de travail non publié WHO/VDT/198), 1955.

97. Samamé (E.). — Treponematoses eradication, with special reference to yaws eradication in Haiti. *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **15** *(sous presse)*.

98. Portnoy (J.), Magnuson (H. J.) et Roach (L. L.). — Immunological studies with fractions of virulent *Treponema pallidum*. I. Preparation of an antigen by desoxycholate extraction and its use in complement fixation (document de travail non publié WHO/VDT/201), 1955.

99. Soetopo (M.). — The Indonesian treponematoses-control programme policy (document de travail non publié WHO/VDT/202), 1955. Voir aussi Soetopo (M.), Wasito (R.), Soedarsono (H.) et Dadi Tjokrodipo. *Bull. Org. mond. Santé*, 1957, **15** *(sous presse)*.

100. Soedarsono (H.). — Resurveys (document de travail non publié WHO/VDT/203), 1955.

101. Dadi Tjokrodipo. — Methods and importance of surveying all the population (document de travail non publié WHO/VDT/204), 1955.

102. Prates (M.). — Epidemiology of yaws in the Portuguese Province of Mozambique (document de travail non publié WHO/VDT/205), 1955.

103. Turner (T. B.) et Hollander (D. H.). — Biology of the Treponematoses. *Org. mond. Santé. Ser. Monogr.*, 1957, **35**.

104. Martikainen (H.) et Bogue (R. L.). — Education sanitaire et lutte antipianique (document de travail non publié WHO/VDT/207), 1955.

105. Clearkin (J.). — Some aspects of yaws control in Malaya (document de travail non publié WHO/VDT/209), 1955.

106. Clearkin (J.). — Yaws control : post-campaign measures (document de travail non publié WHO/VDT/210), 1955.

107. Verrier (L.). — The central organization of a small yaws-control scheme (document de travail non publié WHO/VDT/211), 1955.

108. Huggins (D. R.). — Yaws control in the Western Pacific Region (document de travail non publié WHO/VDT/212), 1955.

109. Zahra (A.). — Brief notes on palmar contraction as a manifestation of yaws (document de travail non publié WHO/VDT/214), 1955.

110. Clark (E. G.) et Danbolt (N.). — The Oslo study of the natural history of untreated syphilis. An epidemiological investigation based on a restudy of the Bœck-Bruusgaard material. A review and appraisal. *J. chron. Dis.*, 1955, **2**, 311-344.

ANNEXE I

Visites sur le terrain

De février 1954 à octobre 1955, plus de 1.700.000 personnes ont été examinées dans les régions est, ouest et nord de la Nigeria dans le cadre d'enquêtes initiales de prospection et de traitement. Jusqu'à 25 0/0 de ces sujets étaient atteints de pian évolutif. Dans le cercle de Nsukka (fig. 2) (Est Nigeria), 385.646 personnes ont été examinées lors des enquêtes initiales de prospection et de traitement. La fréquence du pian évolutif était de 14,3 0/0 (77) dont 3,2 0/0 de cas contagieux. Le travail a été accompli par deux grands groupes opérationnels et une équipe restreinte travaillant en étroite collaboration. Les deux groupes, formés chacun de 10 à 14 auxiliaires, entreprennent leurs travaux dans des centres distincts mais voisins, et chacun peut traiter jusqu'à 1.500 à 2.000 personnes par jour : ils atteignent au moins les trois quarts de la population. D'autres équipes plus petites qui peuvent procéder à 500 examens environ par jour travaillent dans le sillage des deux premières pour compléter l'enquête initiale de façon à atteindre toute la population.

Les participants à la Conférence ont constaté sur place la grande efficacité avec laquelle l'enquête initiale entreprise à Mgbidi, dans le cercle d'Awgu, traitait des groupes humains très nombreux. Les habitants étaient rassemblés par hameaux et par familles et se présentaient pour se faire examiner dans le cadre du traitement de masse total. Celui-ci consiste en injections uniques de 1,2 million d'U. de PAM administrées aux adultes atteints de pian évolutif et en doses proportionnellement moindres pour les enfants. Les cas latents et les sujets contacts (c'est-à-dire tous les autres) reçoivent la moitié de la dose inoculée aux cas évolutifs. Un inspecteur de la lutte antilépreuse est adjoint aux équipes : les participants ont été informés qu'au cours des campagnes antipianiques entreprises dans le cercle de Nsukka, non moins de 1.700 lépreux dont on ne soupçonnait pas l'existence avaient été dépistés et dirigés sur les centres spécialisés pour s'y faire traiter.

Pour les enquêtes de contrôle, on a formé 54 « éclaireurs du pian » recrutés parmi la population locale. Ils visitent les villages environ tous les six mois, selon le pourcentage de la population atteint par l'enquête initiale de prospection et de traitement. Ils travaillent en

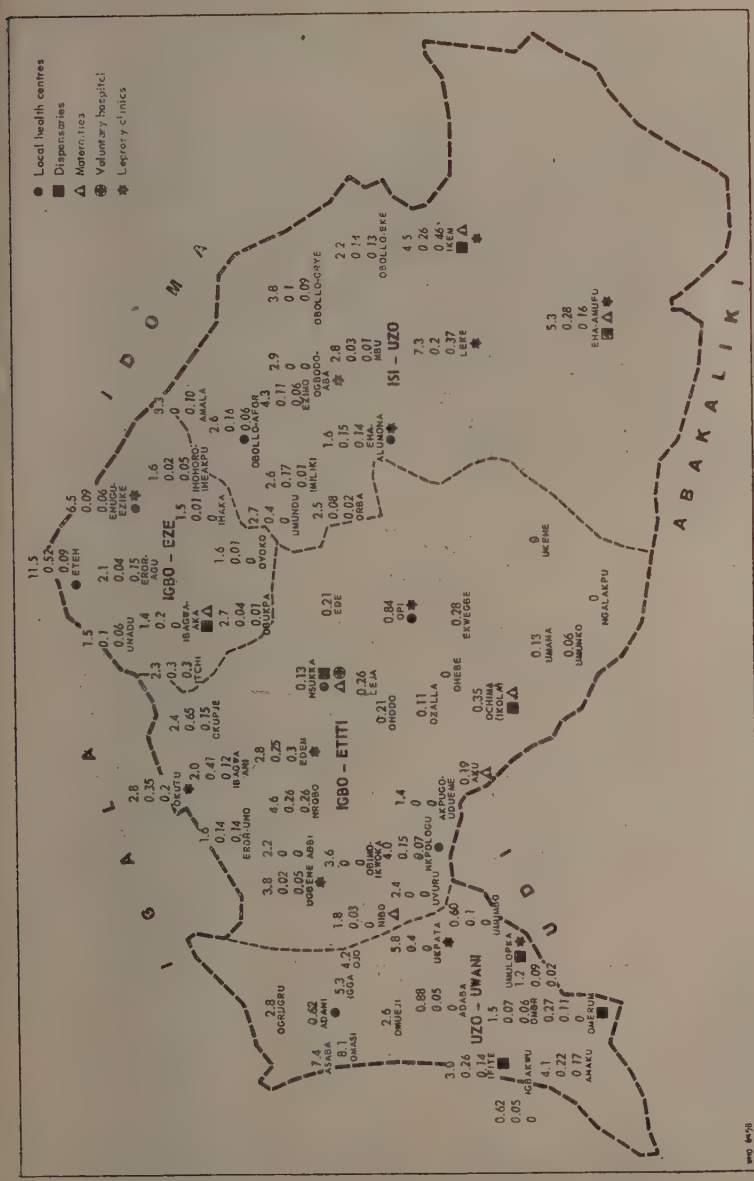


Fig. 2. — Campagne antipianique. Cercle de Nsukka est Nigeria.

1. Pian contacieux lors de l'EIPT (o/o) ; 2. 6 mois après l'EIPT (o/o) ; 3. 12 mois après l'EIPT. Centres de santé locaux ; Dispensaires ; Maternités ; Hôpital privé ; Dispensaires antilépreux.

étroite collaboration avec les conseillers locaux ou les anciens des villages et, se rendant de maison en maison, ils peuvent examiner 200 personnes par jour. Ils font ensuite le nécessaire pour que les cas évolutifs, les sujets contacts et les personnes qui avaient échappé à l'enquête initiale se présentent à une date et à une heure données en un endroit accessible, pour y être contrôlés et traités par un médecin ou un surveillant sanitaire. Les participants à la Conférence ont pu examiner des groupes de villageois qui avaient été amenés par les « éclaireurs » du pian à des centres de santé locaux. Au cours d'enquêtes de contrôle dans le cercle de Nsukka, 188.484 personnes ont été réexaminées, sur lesquelles on a découvert 227 cas de pian (11,9 pour 10.000), dont 112 rechutes ou réinfections (5,1 pour 10.000). Le reste se composait de cas nouveaux. Alors que l'enquête initiale de prospection et de traitement avait fait apparaître 320 cas contagieux pour 10.000 habitants, cette proportion n'était plus que de 20 pour 10.000 lors de la première enquête de contrôle. C'est dire la remarquable efficacité de la pénicilline dans le traitement de masse total. Dans certains sous-districts du cercle de Nuskka, l'enquête de contrôle n'a même découvert aucun cas de pian contagieux (Tableau IX) (81).

Tableau IX

Résultats des enquêtes de contrôle effectuées dans la région d'Igbo-Eze (Cercle de Nsukka est Nigeria) 1955 (81).

Village	Pourcentage des cas contagieux		
	Enquête initiale et de prospection de traitement	Enquête de contrôle	
		6 mois plus tard	12 mois plus tard
Eteh	11,5	0,5	0,09
Enugu-Ezike	6,5	0,09	0,06
Obukpa	2,7	0,4	0,1
Itohi	2,3	0,3	0,3
Eroragu	2,1	0,04	0,1
Ihohoro-Iheakpu	1,6	0,02	0,05
Ovoko	1,6	0,01	0,0
Unadu	1,5	0,1	0,06
Ihaka	1,5	0,01	0,0
Ibagwa Aka	1,4	0,2	0,0
Total	3,3	0,17	0,08

Il a été tenu compte des risques de réintroduction de l'infection dans les zones non traitées à partir de régions non encore traitées ; c'est ainsi que des campagnes de masse étaient en cours dans plusieurs des régions limitrophes de celles qui ont été visitées par les participants.

Les participants ont également pu voir la forme que prendraient les activités consécutives aux campagnes dans la région orientale de la Nigeria. Ils ont visité dans la région de Nsukka plusieurs centres de santé créés dans le sillage de la campagne antipianique (en tirant parti de la popularité de cette campagne). A Opi (Igbo-Etiti et à Enugu-Ezike (Igbo-Eze), les participants ont été accueillis par les membres du Conseil de district rural. Un excellent centre de santé local créé sur la base d'un dispensaire préexistant sert maintenant de quartier général pour l'action sanitaire dans la région. Dans deux autres localités (Eteh et Nkpologu), l'inauguration officielle de nouveaux centres de santé a coïncidé avec la visite des participants. Plusieurs milliers de villageois sous la conduite de leurs chefs s'y étaient rassemblés. L'air retentissait du son des tambours et des chœurs d'enfants.

Les participants ont également visité un centre d'isolement de lépreux — sur lequel sont dirigés les lépreux dépistés lors de l'enquête sur le pian — et, un autre jour, la grande colonie de lépreux de Oji River.

Particulièrement intéressante a été la visite du centre d'Awgu qui forme du personnel pour le développement des collectivités. Des conseillers locaux et des fonctionnaires spécialement choisis passent deux à trois semaines dans ce centre, où ils sont hébergés, pour se perfectionner et se préparer à jouer un rôle plus efficace dans le développement des collectivités. L'hôpital rural d'Awgu représente une autre réalisation de la politique de développement des collectivités. Il a été construit par le Conseil de District rural, lequel en a la propriété et l'administre. La main-d'œuvre et les matériaux ont été fournis gratuitement par la population du cercle.

ANNEXE II

Nomenclature et classification des lésions pianiques.

Nomenclature internationale utilisée pour les lésions pianiques aux fins de description individuelle (94)		Classification proposée par l'OMS pour les lésions pianiques à l'intention des équipes (projets pilotes)	Classification des pianiques dans les campagnes de masse (36)	
Pian récent	Pian tardif			
Lésions initiales	Pian tardif	Lésions initiales		
Papillomes	Pian tardif	Papillomes multiples Pian-guigne « humide »	Pian contagieux	
Macules Maculo-papules Papules Micropapules Nodules Plaques	Pian tardif	Autres lésions cutanées récentes		
Pian récent hyperkératosique	Pian tardif hyperkératosique	Hyperkératose	Hyperkératoses	
	Pian tardif nodulaire Pian tardif nodulaire ulcéré Plaques de pian tardif	Gommes, ulcères Gangosa	Pian tardif	Pian non contagieux
Lésions osseuses et articulaires récentes	Lésions osseuses et articulaires tardives	Lésions osseuses et articulaires		
	Nodules juxta-articulaires	Autres manifestations		
Pian récent latent	Pian tardif latent	Pian latent	Pian latent et sujets contacts	
Pas d'infection	Pas d'infection	Pas d'infection		

Liste des participants

Médecin-Colonel R. Beaudiment, Directeur du Service d'Hygiène mobile et de Prophylaxie, Brazzaville, Afrique-Equatoriale française.

Docteur J. L. M. de Beaux, Medical Superintendent, Medical Department, Honiara, Protectorat britannique des îles Salomon.

Docteur E. Bendel, Médecin-conseiller de l'OMS, Projet de lutte contre le pian, Harbel, Libéria.

Médecin-Commandant C. A. L. Boidard, Institut d'Hygiène sociale, Tananarive, Madagascar.

Docteur N. G. D. Campbell, Endemic Diseases Control Units, Kailahun, South-East Province, Sierra Leone.

Docteur H. T. Chaglassian, Professor of Dermatology and Syphilology, American University of Beirut, Beyrouth, Liban.

Docteur J. Clearkin, Rural Health Training School, Jitra-Kedah, Fédération malaise.

Docteur A. H. Cruz, Director, Rural Health and Yaws Control Programme, Department of Health, Manille, République des Philippines.

Docteur F. S. da Crùz Ferreira, Médecin-conseiller de l'OMS, Nigeria.

Docteur A. Dadi Tjokrodipo, Residency Medical Officer, Tangjung Karang, Sumatra méridional, Indonésie.

Docteur M. A. Fawkes, Port Health Officer, Federal Medical Service, Lagos, Nigeria.

Docteur J. Fraisse, Médecin-conseiller de l'OMS, Projet de lutte contre le pian, Nigeria.

Docteur J. H. Gerber, Health Officer, Benue Medical Field Units, Northern Region, Nigeria.

Docteur E. I. Grin, Directeur, Dispensaire central pour les Dermatoses et les Maladies vénériennes, Sarajevo, Yougoslavie (*Président du Comité de Rédaction*).

Docteur D. R. Huggins, Conseiller vénéréologue, Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, Manille, République des Philippines.

Docteur J. C. Hume, Chief, Health Division, USA Technical Co-operation Mission (International Co-operation Administration), New Delhi, India, également représentant de l'Union internationale contre le Péril vénérien et les Tréponématoses.

Docteur B. O. Igwebe, Medical Officer, Wum, Bamenda, Cameroun sous tutelle britannique.

M. S. M. Keeny, Directeur du Bureau régional du FISE en Asie, Bangkok, Thaïlande.

Docteur O. J. M. Kranendonk, Médecin-fonctionnaire, Hollandia, Nouvelle Guinée sous tutelle des Pays-Bas.

Docteur La-Ong Payanandana, Directeur du Programme de lutte contre les tréponématoses (TCP) Thaïlande, Siège du TCP, Rajburi, Thaïlande.

Docteur O. Lehner, Représentant dans les pays, Bureau de Zone du FISE pour l'Afrique, Brazzaville, Afrique-Equatoriale française.

Docteur P. A. J. Limbos, Médecin-Chef de Clinique, Institut de Médecine tropicale, Anvers, Belgique.

Médecin-Colonel A. Lorre, Directeur, Santé publique du Moyen-Congo, Pointe-Noire, Afrique-Equatoriale française.

Médecin-Colonel A. J. Lotte, Directeur, Service de Santé publique, Lomé, Togo sous tutelle française (*Membre du Comité de Rédaction*).

Docteur J. L. McLetchie, Director of Medical Services, Medical Department, Eastern Region, Enugu, Nigeria (*Président*).

Docteur R. Marti, Représentant en chef, Bureau de Zone du FISE pour l'Afrique, Brazzaville, Afrique-Equatoriale française.

Docteur K. D. Mason, Medical Officer, Medical Field Units, Auchi, Benin Province, Nigeria occidentale.

Docteur P. H. Maury, Chef, Service central des Maladies vénériennes, Campagnes contre les Tréponématoses, Casablanca, Maroc.

Docteur J. S. Meredith, Medical Officer, Médical Headquarters, Dar-es-Salaam, Tanganyika.

Docteur G. G. Murphy, District Medical Officer, Medical Services, Entebbe, Ouganda, également représentant de la Commission de Coopération technique en Afrique au Sud du Sahara.

Docteur J. F. Murray, South African Institute for Medical Research, Johannesbourg, Union Sud-Africaine.

Docteur D. R. Nicol, Conseiller-vénéréologue, Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde.

Docteur F. S. Obioha, Medical Officer, Medical Field Unit, Eastern Region, Nigeria.

Professeur M. Prates, Directeur des Services de pathologie, Lourenço Marquès, Mozambique.

Docteur E. Petrus, Directeur-administrateur, Service d'Eradication du Pian, Chancerelles, Département de la Santé publique, Port-au-Prince, Haïti.

Médecin-Général P. Richet, Directeur Service général d'Hygiène mobile et de Prophylaxie de l'AOF, Bobo-Dioulasso, Havte-Volta, Afrique-Occidentale française.

Médecin-Capitaine J. Ridet, Service général d'Hygiène mobile et de Prophylaxie, Bobo-Dioulasso, Haute-Volta, Afrique-Occidentale française.

Docteur G. E. Samamé, Représentant de zone, Bureau de la Zone II, Bureau sanitaire panaméricain, Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé, Mexico, Mexique.

Docteur D. Scott, Epidemiologist, Medical Field Units, Kintampo, Ashanti, Côte-de-l'Or.

Docteur H. Soedarsono, Coordonnateur du Programme de lutte contre les Tréponématoses, Java occidental, Djakarta, Indonésie.

Professeur M. Soetopo, Directeur de l'Institut de Recherches sur les Maladies vénériennes, Sourabaya, Indonésie (*Vice-Président*).

Docteur Somboon Vachrotai, Directeur-adjoint, Programme de lutte contre les Tréponématoses (TCP), Thaïlande, Siège du TCP, Rajburi, Thaïlande.

Médecin-Général M. A. Vaucel, Inspecteur général des Institut Pasteur d'Outre-Mer, Paris, France (*Vice-Président*).

Docteur L. Verrier, Senior Medical Officer, Fidji ; Directeur de projet, programme de lutte contre le pian OMS/FISE, Suva, Iles Fidji.

Docteur R. Wasito, Campagne de recherches sur les maladies vénériennes, Sourabaya, Indonésie.

Docteur R. R. Willcox, St. Mary's Hospital, Londres, Angleterre (*Secrétaire du Comité de Rédaction*).

Docteur A. Zahra, Medical Officer of Health, Medical Field, Units, Nsukka, Eastern Region, Nigeria.

Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique.

Professeur F. J. C. Cambournac, Directeur, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Brazzaville, Afrique-Equatoriale française.

Docteur P. P. Clément, Administrateur de la Santé Publique, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Brazzaville, Afrique-Equatoriale française.

Secrétariat de l'OMS

Docteur T. Guthe, Médecin-chef, Section des Maladies vénériennes et des Tréponématoses, OMS, Genève.

Docteur C. J. Hackett, Section des Maladies vénériennes et des Tréponématoses, OMS, Genève.

Docteur K. Sinclair-Loutit, Médecin-conseiller de l'OMS, Bureau régional du FISE pour l'Afrique, la Méditerranée orientale et l'Europe, Neuilly-sur-Seine, France.

M. R. L. Bogue, Section de l'Education sanitaire de la Population, OMS, Genève.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1956, 4e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 2394, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS.
IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. (31.0566), LAVAL, N° 3501 — 2 1957.